



ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

**Διπλωματική εργασία για το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών
«μοριακή και εφαρμοσμένη φυσιολογία»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Ασημένια Χαλιώτη, ειδικευόμενη ιατρός στην
Παθολογία – ΓΝΑ Λαϊκό

Επιβλέποντες: Γεώργιος Βαϊόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Σταύρος Σουγιουλτζής, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής
Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Περιεχόμενα

Ερευνητικό πρωτόκολλο.....	4
Επιδημιολογικά δεδομένα.....	6
Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	8
Παθοφυσιολογία.....	9
Η λοιμογόνος δύναμη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.....	9
Παράγοντες κινδύνου του ξενιστή.....	10
Πεπτικό έλκος.....	11
Καρκίνος του στομάχου.....	12
Γαστρικό MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα.....	14
Διάγνωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	15
Δοκιμασίες που βασίζονται στη γαστροσκόπηση.....	15
Μη επεμβατικές δοκιμασίες.....	16
Αντιμετώπιση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	18
Έλεγχος μετά τη θεραπεία εκρίζωσης.....	21
Άλλες παθήσεις που έχουν συσχετιστεί με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	22
Σιδηροπενική αναιμία.....	22
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα.....	22
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.....	23
Μεταβολικό σύνδρομο.....	23
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος.....	24
Στεφανιαία νόσος.....	24
Γλαύκωμα.....	25
Νευροεκφυλιστικές παθήσεις.....	25
Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.....	26
Λεύκη.....	26

Περιεχόμενα

Ψωρίαση.....	27
Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet.....	27
Αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς.....	28
Προεκλαμψία.....	28
Υπερέμεση της κύησης.....	29
Βιβλιογραφία.....	30

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) είναι ένα gram αρνητικό βακτήριο που αποικίζει το στομάχο σε περίπου 50% του πληθυσμού της Γης (μεγαλύτερη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες). Δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως ο τρόπος μετάδοσης του μικροβίου, ωστόσο ως πιθανότερη θεωρείται η μετάδοση μέσω γαστρικών υγρών ή μέσω κοπρανοστοματικής οδού αναμεταξύ των ανθρώπων, που αποτελούν τη μεγαλύτερη δεξαμενή του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στη φύση.

Για τη διάγνωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού χρησιμοποιούνται επεμβατικές μέθοδοι, που απαιτούν ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος, και μη επεμβατικές, με πιο δημοφιλή τη δοκιμασία αναπνοής με σεσημασμένη ουρία

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει ενοχοποιηθεί στην αιτιοπαθογένεια αρκετών νόσων του ανώτερου πεπτικού συστήματος, όπως το πεπτικό έλκος, το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και την κακοήγη εξαλλαγή του λεμφικού ιστού του γαστρικού βλεννογόνου (MALT λέμφωμα). Επίσης, έχει συσχετιστεί και με άλλα νοσήματα, όπως τη σιδηροπενική αναιμία και τη νόσο Αδαμαντιάδη – Behçet, και κλινικά σύνδρομα, όπως την ηπατική εγκεφαλοπάθεια και την προεκλαμψία.

Ωστόσο, έως το 85% των αποικισμένων με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ατόμων δεν αναπτύσσουν ποτέ νόσο σχετιζόμενη με αυτό. Αρκετοί ανεξάρτητοι παράγοντες μεσολαβούν για να καθορίσουν την τελική κλινική έκβαση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε κάθε φορέα: παράγοντες γενετικοί, περιβαλλοντικοί και σχετιζόμενοι με το βακτήριο καθεαυτό.

Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έχει καθοριστική σημασία για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου και, επίσης, την αντιμετώπιση του MALT λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας. Χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακή αγωγή και αναστολείς της έκκρισης του γαστρικού οξέως.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, ώστε να αναδειχτεί εμπεριστατωμένα η συσχέτιση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με νοσήματα του πεπτικού συστήματος και όχι μόνο. Θα αναπτυχθούν η επιδημιολογία της λοίμωξης, η λοιμογόνος δυνατότητα του ελικοβακτηριδίου στην πρόκληση βλάβης στον ξενιστή, καθώς και η κλινική εικόνα, αιτιοπαθογένεια και αντιμετώπιση των σχετικών νοσημάτων.

Scientific protocol of the diplomatic work entitled

"HELICOBACTER PYLORI: MODERN VIEWS"

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram negative, spiral bacterium that colonizes the stomach of approximately 50% of the world population (incidence is higher in the developing countries). The mode of transmission is not totally clear. Gastric fluids or the fecal-oral route are considered the most probable ways of transmission among humans, who constitute the major reservoir of *Helicobacter* in the environment.

For the diagnosis of *H. pylori* infection invasive methods are used, that require upper gastrointestinal tract endoscopy, and non-invasive methods, with urea breath test being the most popular.

H. pylori has been implicated in the etiopathogenesis of several upper gastrointestinal tract diseases, such as peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma and the malignant transformation of the lymphoid tissue of gastric mucosa (MALT lymphoma). Moreover, *H. pylori* has been associated with other diseases, such as iron-deficiency anemia and Behcet-Adamantiades syndrome, and other clinical entities, like hepatic encephalopathy and preeclampsia.

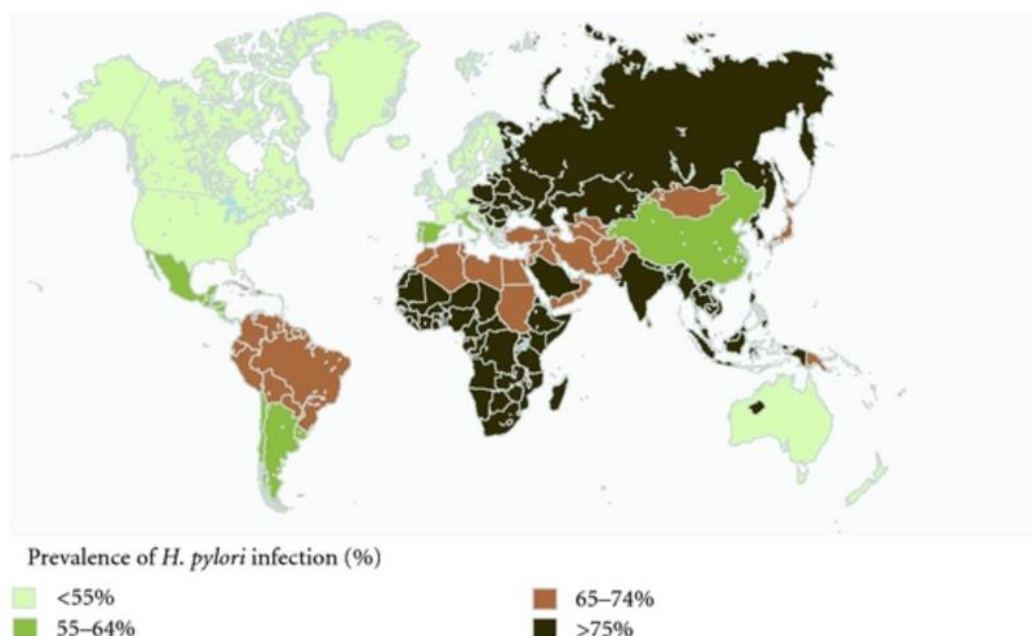
However, up to 85% of *H. pylori* infected individuals never develop a related disorder. Several independent factors intervene to determine the final clinical outcome of the infection: genetics, the environment and *H. pylori*-related factors.

H. pylori eradication is of crucial significance for the treatment of peptic ulcer disease as well as for the management of MALT lymphoma of low malignant potential. Antimicrobial regimens and gastric acid secretion inhibitors are used.

The aim of this current project is to bring out the association between *H. pylori* infection and gastrointestinal and other extra-intestinal diseases through review of the literature. The epidemiology of *H. pylori* infection, the virulence factors of the bacterium against the host, as well as the clinical manifestations, etiopathogenesis and management of the associated diseases will be reviewed.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Στις αναπτυγμένες χώρες του κόσμου < 30% του ενήλικου πληθυσμού έχει μολυνθεί με το *Helicobacter pylori*· το αντίστοιχο ποσοστό για τις αναπτυσσόμενες χώρες είναι περίπου 50%. Η διαπιστούμενη διαφορά ανάμεσα στις χώρες σχετίζεται με τις διαφορετικές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Ακόμα, υπάρχει συσχέτιση του επιπολασμού της λοίμωξης με την ηλικία (μεγαλύτερος επιπολασμός στους ενήλικες από ότι στα παιδιά), καθότι οι σημερινοί ενήλικες μολύνονταν ως παιδιά συχνότερα από ότι τα σημερινά παιδιά (βελτίωση με το χρόνο των μέτρων προσωπικής υγιεινής). Σημειώνεται, ακόμα, ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι πιο συχνή στους Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους λαούς από ότι στους Καυκάσιους.



Το ανθρώπινο είδος θεωρείται η κύρια δεξαμενή μετάδοσης του μικροβίου στη φύση. Η παιδική ηλικία θεωρείται αυτή με το μεγαλύτερο κίνδυνο για μόλυνση από το *H. pylori*, λόγω των πολλαπλών "στενών" διαπροσωπικών επαφών σε αυτήν την ηλικία. Προσλαμβάνουν το μικροοργανισμό από τους γονείς τους ή από άλλα παιδιά. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση είναι ο συνωστισμός και ο ανθυγιεινός τρόπος διαβίωσης σε οικιακούς και δημόσιους χώρους. Άλλοι παράγοντες είναι τα ελλιπή μέτρα προσωπικής υγιεινής, οι ανεπαρκείς δομές δημόσιας καθαριότητας, η μη τήρηση των ενδεδειγμένων τρόπων συντήρησης των τροφίμων και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων. Σε μία συγκεκριμένη χώρα, η ελάττωση του επιπολασμού της λοίμωξης από

ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού φαίνεται να συμβαδίζει με την οικονομική ανάκαμψη της χώρας αυτής.

Ο ακριβής τρόπος μετάδοσης του *H. pylori* από άτομο σε άτομο δεν είναι γνωστός. Ως πιο πιθανή θεωρείται η μετάδοση μεταξύ των ατόμων μέσω κοπρανο-στοματικής ή στοματο-στοματικής οδού.

Ακόμα, η επαναλοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ένα άτομο που προηγουμένα είχε λάβει θεραπεία εκρίζωσης δεν είναι συχνή. Σε αυτήν την περίπτωση, πιο συχνή είναι η υποτροπή της αρχικής λοίμωξης.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Πρόκειται για ένα gram αρνητικό βακτήριο με τροπισμό για αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου στους ανθρώπους – δεν προκαλείται ποτέ συστηματική βακτηριαιμία από αυτό. Το *H. pylori* έχει ελικοειδές σχήμα και ένα θύσανο από δύο έως επτά μαστίγια στον έναν πόλο του, προσφέροντας του τη δυνατότητα κίνησης στο γαστρικό βλεννογόνο.

Όσον αφορά τις μεταβολικές του ιδιότητες, είναι μικροαερόφιλο παθογόνο (δηλ. αναερόβιο, με δυνατότητα να ανέχεται μικρές συγκεντρώσεις οξυγόνου), και εκφράζει το ένζυμο ουρεάση. Η ουρεάση είναι ζωτικής σημασίας για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, καθώς με αυτό διασπάται η ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα για την εξουδετέρωση του γαστρικού οξέως, παρέχοντας αντοχή στο εχθρικό περιβάλλον του στομάχου.

Παθοφυσιολογία

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποικίζει αποκλειστικά το γαστρικό επιθήλιο. Αυτό γίνεται με αλληλεπίδραση ανάμεσα σε πρωτεΐνες στην επιφάνεια του βακτηρίου και ειδικούς εξωκυττάριους υποδοχείς στα επιθηλιακά κύτταρα. Ο αποικισμός του στομάχου με *H. pylori* επάγει μία χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα με διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου από μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα και ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Αυτή η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνει τα επίπεδα των κυτταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή, όπως οι ιντερλευκίνες (IL) -1, -6, -8, -17 και -23, και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (Tumor Necrosis Factor, TNF)-α. Σημειωτέον, η έκφραση της IL-17 έχει βρεθεί να σχετίζεται θετικά με την ένταση της φλεγμονώδους απάντησης και τη σοβαρότητα του κλινικού συνδρόμου. Ωστόσο, αυτή η αμυντική απόκριση δεν είναι ικανή να εξαλείψει το ελικοβακτηρίδιο, καθώς αυτό διαθέτει μηχανισμούς για τη μερική καταστολή των ανοσιακών απαντήσεων εναντίον του, με αποτέλεσμα τη συντήρηση του στο πεπτικό σύστημα.

Μόνο 10-15% των ατόμων που έχουν αποικιστεί με *H. pylori* αναπτύσσουν ενεργό νόσο σχετιζόμενο με αυτό, όπως πεπτικό έλκος. Το τελικό κλινικό αποτέλεσμα της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού καθορίζεται από τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους λοιμογόνους παράγοντες του βακτηρίου και τους αμυντικούς μηχανισμούς και την ευπάθεια του ξενιστή.

Η λοιμογόνος δύναμη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Το *H. pylori* έχει ευρύ φάσμα κυτταροτοξινών και ενζύμων για πρόκληση βλαβών στον ξενιστή, καθώς και ποικιλία παραγόντων που του παρέχουν προστασία από το αμυντικό-ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού.

Το εκκριτικό σύστημα τύπου IV (Type IV Secretion System, **T4SS**) είναι μία δυναμική μοριακή μηχανή που εξελίχτηκε για να λειτουργεί στον ανθρώπινο γαστρικό βλεννογόνο και η οποία μετατοπίζει μόρια-τελεστές από τα βακτήρια στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Έτσι, η πρωτεΐνη **CagA** (Cytotoxin-associated gene A) μεταφέρεται στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου και επάγει σε αυτά φλεγμονώδεις, υπερπλαστικές και κυτταροσκελετικές διαφοροποιήσεις. Η πρωτεΐνη **CagL** δεσμεύεται σε ιντεγκρίνες της κυτταρικής επιφάνειας, για να επάγει περαιτέρω μοριακή σηματοδότηση. Ακόμα, διαλυτά μόρια του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου εισέρχονται στα γαστρικά κύτταρα μέσω του ίδιου T4SS και αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα Nod1, ενεργοποιώντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός για πρόκληση νόσου από το βακτήριο είναι μέσω της τοξίνης **VacA** (Vacuolating cytotoxin A), η οποία ανοίγει πόρους στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του ξενιστή, επιτρέποντας την άμεση επαφή των βακτηριακών παραγόντων με το κυτταρόπλασμα.

Σημειώνεται πως τα στελέχη που παράγουν CagA και VacA προκαλούν πιο σοβαρή ιστική βλάβη από ότι στελέχη που δεν εκφράζουν τα αντίστοιχα γονίδια, και συνδέονται περισσότερο με τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (πεπτικό έλκος, καρκίνος στομάχου).

Παράγοντες κινδύνου του ξενιστή

Έχουν βρεθεί γενετικοί πολυμορφισμοί που οδηγούν σε υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, τα άτομα που έχουν αποικιστεί με *H. pylori* και φέρουν τον πολυμορφισμό στο γονίδιο της ιντερλευκίνης 1β, ο οποίος αυξάνει τα επίπεδα της κυτταροκίνης ως απάντηση στη μόλυνση από το βακτήριο, φαίνεται να οργανώνουν πιο έντονη φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο με διαταραχή στην έκκριση του γαστρικού οξέως και να έχουν αυξημένο κίνδυνο για αδενοκαρκίνωμα του στομάχου.

Ακόμα, ο τρόπος ζωής του ξενιστή (lifestyle) μπορεί να έχει επίδραση στην παθογένεια των νοσημάτων που σχετίζονται με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Μελέτες έχουν δείξει πως άτομα θετικά για *H. pylori* που κάνουν χρήση προϊόντων καπνού ή καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες άλατος ή κρέατος έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από γαστρικό καρκίνο. Από την άλλη, η πλούσια σε φρούτα και λαχανικά δίαιτα φαίνεται να έχει μέτρια προστατευτικό ρόλο.

Πεπτικό έλκος

Παγκοσμίως άνω του 80% των ελκών του δωδεκαδακτύλου και 60% των ελκών του στομάχου οφείλονται στον αποικισμό του πεπτικού συστήματος με *H. pylori*. Να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυξάνεται συνεχώς – ιδίως στις αναπτυγμένες χώρες – το ποσοστό των πεπτικών ελκών που οφείλονται στην ασπιρίνη και σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Ο ρόλος του *H. pylori* στην παθογένεση του δωδεκαδακτυλικού έλκους υποστηρίζεται από τα εξής: (α) το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι συνήθως ανιχνεύσιμο πριν την ανάπτυξη του δωδεκαδακτυλικού έλκους και είναι παράγοντας κινδύνου για αυτήν τη διαταραχή, (β) τα έλκη του δωδεκαδακτύλου που δεν επάγονται από ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ σπάνια αναπτύσσονται απουσία *H. pylori*, (γ) η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος αποτρέπει την υποτροπή του έλκους.

Θεωρείται πως η φλεγμονή που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο στο άντρο του στομάχου οδηγεί σε ελάττωση του αριθμού των D κυττάρων που παράγουν σωματοστατίνη, συνεπώς σε αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης. Επακόλουθο αυτού είναι η αυξημένη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος, η οποία συνεισφέρει στη δημιουργία του έλκους.

Ο αποικισμός του δωδεκαδακτύλου από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συμβαίνει συνήθως σε περιοχές γαστρικής μεταπλασίας. Γαστρική μεταπλασία είναι η παρουσία γαστρικού επιθηλίου στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και οφείλεται κυρίως στην υπερέκκριση υδροχλωρικού οξέως.

Ακόμα, έχει βρεθεί διαταραχή στη βλέννη και ελαττωμένη έκκριση διττανθρακικών οξέων τοπικά στο γαστρικό επιθήλιο ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος.

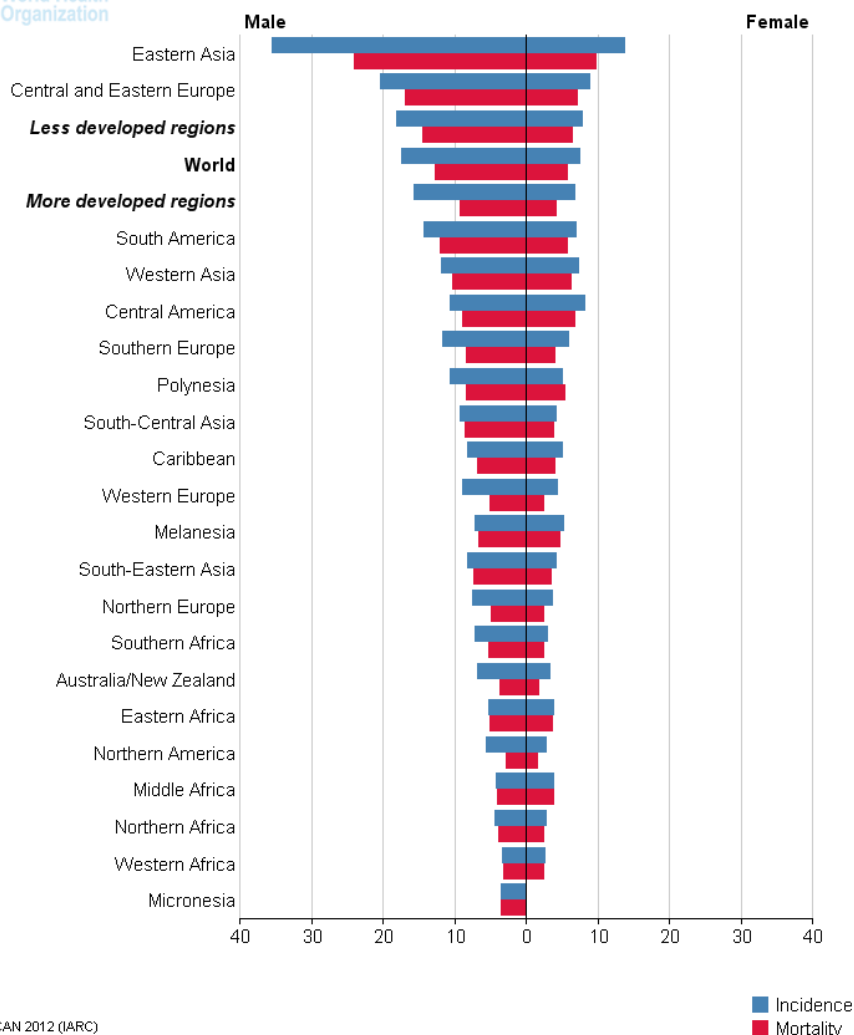
Τέλος, να σημειωθεί πως δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση ανάμεσα στη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση· οι μελέτες που εξετάζουν αυτό το θέμα έχουν συνήθως αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Καρκίνος του στομάχου

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidence
Mortality

Ποσοστιαία αναλογία του καρκίνου του στομάχου σε 100.000 πληθυσμού

Ο καρκίνος του στομάχου είναι η πέμπτη πιο συχνή μορφή καρκίνου και η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου που εμφανίζεται στην καρδιοοισοφαγική συμβολή και τον εγγύς στόμαχο και μείωση της επίπτωσης αυτού στον απώτερο στόμαχο (σώμα και άντρο). Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου είναι ο συνηθέστερος τύπος (90%) όλων των κακοήθων όγκων του στομάχου.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ξεκάθαρα την αιτιολογική σχέση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου με τη λοίμωξη από *H. pylori* και με συγκεκριμένους λοιμογόνους παράγοντες του βακτηρίου, όπως η πρωτεΐνη CagA. Αρχικά, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει ανευρεθεί ιστολογικά σε φυσιολογικό

βλεννογόνο στομάχου ασθενών με προκαρκινικές αλλοιώσεις (π.χ. ατροφική γαστρίτιδα) ή καρκίνο στομάχου. Ακόμα, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και του γαστρικού καρκίνου, με αύξηση του κινδύνου για αυτόν τον τύπο κακοήθειας κατά δύο έως έξι φορές στους ασθενείς που έχουν αποικιστεί με το ελικοβακτηρίδιο.

Η χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να επάγει μία φλεγμονώδη απάντηση με την παρουσία οξειδωτικού στρες για τα επιθηλιακά κύτταρα που ευνοεί τη δημιουργία ατροφικής γαστρίτιδας με συνοδό υποχλωρυνδρία, πριν την τελική ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου. Η εμφάνιση αυτού του προκαρκινικού φαινοτύπου φαίνεται να επισυμβαίνει συχνότερα σε άτομα με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς σε κυτταροκίνες, όπως στην IL-1β.

Σε μελέτες του ρόλου των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων τύπου 1 (type 1 regulatory T cells, Tr1) στη λοίμωξη από *H. pylori* και την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου έχει βρεθεί αύξηση των Tr1 στο περιφερικό αίμα ασθενών που έχουν μολυνθεί με *H. pylori*, συγκριτικά με μάρτυρες που δεν έχουν μολυνθεί. Ωστόσο, ανάμεσα σε όσους έχουν τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο, φαίνεται πως τα Tr1 παρουσιάζουν αρκετές δυσλειτουργίες στα άτομα που τελικά ανέπτυξαν γαστρικό καρκίνο, για παράδειγμα ελαττωμένη έκφραση ιντερλευκίνης 10, μικρότερη έκκριση κυτταρολυτικών παραγόντων, όπως περφορίνης, και μικρότερη ικανότητα για καταστολή των CD4(+), CD25(-) και των CD8(+) T κυττάρων. Ακόμα, η συχνότητα και η λειτουργία των Tr1 σχετίζονται θετικά με το διάστημα ελεύθερο νόσου στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο.

Τέλος, η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του στομάχου. Ωστόσο, οι διεθνείς ιατρικές οργανώσεις δεν συνιστούν τον προληπτικό έλεγχο (screening) μεγάλου αριθμού ατόμων για τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τη χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης επί θετικού αποτελέσματος, κυρίως λόγω του μεγάλου κόστους αυτής της στρατηγικής.

Γαστρικό MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα

Το MALT λέμφωμα του στομάχου χαρακτηρίζεται από την εξάπλωση πολυκλωνικών B λεμφοκυττάρων από την εξωαδενική οριακή ζώνη λεμφικών θυλακίων. Ο φυσιολογικός στομάχος δεν περιέχει μεγάλη ποσότητα λεμφικού ιστού. Ωστόσο, η χρόνια γαστρίτιδα που επάγεται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού οδηγεί σε συνάθροιση CD4+ λεμφοκυττάρων και B λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο του στομάχου. Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για το MALT λέμφωμα.

Η εκρίζωση του ελικοβακτηρίδιου συνεπάγεται την πλήρη ύφεση σε περίπου 70% των ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου. Χρειάζεται, ωστόσο, μακρά παρακολούθηση αυτών των ασθενών, καθώς κάποιοι εξ αυτών μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματική θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Διάγνωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Διαγνωστικός έλεγχος για λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πρέπει να γίνεται μόνο αν ο ιατρός χορηγήσει θεραπεία εκρίζωσης σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος. Οι σαφείς ενδείξεις είναι: α) το MALT λέμφωμα στομάχου, β) το πεπτικό έλκος και γ) ο καρκίνος στομάχου (αρχικό στάδιο).

Diagnosis of H pylori infection

Tests	Sensitivity	Specificity
Non-endoscopic methods		
Serology Validated ELISA IgG	85 – 92%	79 – 83% Not for confirming eradication
Urea breath test	95%	96%
Fecal antigen test ELIZA - monoclonal	95%	94%
Endoscopic methods		
Rapid urease test 1 antrum & 1 corpus	98%	99%
Histology 1 antrum & 1 corpus	> 95%	> 95%
Culture	70 – 90%	100%

WGO global guideline. J Clin Gastroenterol 2011 ; 45 : 383 – 388.

Malfertheiner P et al. Gut 2012; 61: 646 – 664.

Δοκιμασίες που βασίζονται στη γαστροσκόπηση

Η **δοκιμασία ουρεάσης** σε υλικό που λαμβάνεται με γαστροσκόπηση είναι η πιο εύχρηστη επεμβατική διαδικασία. Ένα έως τέσσερα ιστοτεμαχίδια από το σώμα και από το άντρο του στομάχου τοποθετούνται σε ειδικό υλικό που περιέχει ουρία και μία ουσία δείκτη του pH. Η παρουσία του ελικοβακτηριδίου υποδηλώνεται με αλλαγή στο pH του υλικού και, συνεπώς, αλλαγή στο χρώμα του δείκτη 1 έως 24 ώρες μετά.

Η **ιστολογική εξέταση** του υλικού που λαμβάνεται με βιοψία στομάχου χαρακτηρίζεται από μεγάλη ακρίβεια στη διάγνωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Συστήνεται η λήψη δειγμάτων και από το σώμα και από το άντρο του στομάχου, ώστε να υποβοηθείται η καλύτερη μελέτη της φλεγμονώδους απάντησης και ο έλεγχος για παρουσία ατροφίας, μεταπλασίας ή

δυσπλαστικών αλλοιώσεων. Χρησιμοποιούνται ειδικές χρώσεις, όπως Giemsa ή χρώση αργύρου.

Η **καλλιέργεια** του ελικοβακτηριδίου μετά από γαστροσκόπηση έχει μεγαλύτερη ειδικότητα από τις προηγούμενες επεμβατικές μεθόδους, αλλά μικρότερη ευαισθησία, λόγω των δυσκολιών που υπάρχουν στην καλλιέργεια του μικροοργανισμού. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ταυτοποιείται από τη χαρακτηριστική του μορφή σε Gram χρώση και με θετικό αποτέλεσμα στις αντιδράσεις καταλάσης, οξειδάσης και ουρεάσης. Με την καλλιέργεια είναι δυνατό να καθοριστεί η ευαισθησία του βακτηρίου στην αντιμικροβιακή αγωγή.

Μη επεμβατικές δοκιμασίες

Η διάγνωση της λοίμωξης από *Helicobacter pylori* γίνεται με μη επεμβατικές μεθόδους, που δεν απαιτούν γαστροσκόπηση, όταν από το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική του εξέταση δεν υπάρχουν ανησυχητικά στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ κακοήθειας του στομάχου, όπως απώλεια βάρους, δυσφαγία, συνεχείς έμετοι, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, ίκτερος, γαστρεντερική αιμορραγία ή ιστορικό καρκίνου στομάχου σε συγγενείς πρώτου βαθμού.

Κατά τη **δοκιμασία εκπνοής με ουρία** ο ασθενής καταναλώνει per os ένα διάλυμα με ουρία που έχει σημανθεί με μη ραδιενεργό ^{13}C ή με ραδιενεργό ^{14}C . Αν είναι θετικός για λοίμωξη από *H. pylori*, η ουρία θα υδρολυθεί από την ουρεάση του μικροβίου και σημασμένο CO_2 ανιχνεύεται στην εκπνοή του εξεταζόμενου.

Η **αντιγονική δοκιμασία κοπράνων** με τη χρήση ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) έχει καθιερωθεί για την πρωτοδιάγνωση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και για τον επανέλεγχο μετά από θεραπεία εκρίζωσης.

Η απλούστερη δοκιμασία για την παρουσία *H. pylori* θεωρείται ο **ορολογικός έλεγχος**, κατά τον οποίο γίνεται μέτρηση στον ορό των ειδικών έναντι του ελικοβακτηριδίου IgG με χρήση ELISA. Ο κύριος περιορισμός της μεθόδου είναι η αδυναμία να διακρίνει μεταξύ ενεργού και παλιάς λοίμωξης, γιατί τα επίπεδα στον ορό των αντι-*H. pylori* IgG παραμένουν υψηλά για μεγάλες χρονικές περιόδους. Συνεπώς, ο ορολογικός έλεγχος δεν ενδείκνυται για επανέλεγχο μετά από θεραπεία εκρίζωσης. Γενικά το θετικό αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με κάποια από τις υπόλοιπες διαγνωστικές δοκιμασίες ανίχνευσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, που είναι ικανές να αναδείξουν ενεργό λοίμωξη, πριν την έναρξη θεραπείας εκρίζωσης.

Να σημειωθεί πως τυχόν χρήση ανταγωνιστών αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPIs) θα πρέπει να έχει διακοπεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από τη διενέργεια των ανωτέρω διαγνωστικών εξετάσεων πλην του ορολογικού ελέγχου. Οι PPIs μπορεί να αποφέρουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στη δοκιμασία ουρεάσης, τη δοκιμασία εκπνοής με ουρία, στον έλεγχο αντιγόνου κοπράνων και την ιστολογική εξέταση, γιατί αυτά τα φάρμακα έχουν μέτρια δράση έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, ελαττώνοντας το βακτηριακό φορτίο και αναστέλλοντας τη δράση της ουρεάσης. Ακόμα, τυχόν λήψη βισμούθιου ή αντιμικροβιακής αγωγής θα πρέπει να έχει διακοπεί τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν.

Αντιμετώπιση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Οι πιο σαφείς ενδείξεις για χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού είναι το δωδεκαδακτυλικό ή γαστρικό έλκος που σχετίζεται με το ελικοβακτηρίδιο, ο ενδοσκοπικά εξαιρεθείς καρκίνος του στομάχου και το χαμηλής κακοήθειας γαστρικό λέμφωμα από B-λεμφοκύτταρα.

Τα τελευταία τριάντα χρόνια, θεραπευτικά σχήματα που αποτελούνται από έναν αναστολέα αντλίας πρωτονίων και δύο ή τρία αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *H. pylori*. Στην κλινική πράξη το βέλτιστο σχήμα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου θα πρέπει να αποφασίζεται βάσει των τοπικών δεδομένων μιας περιοχής αναφορικά με την αντοχή του βακτηρίου στην αντιμικροβιακή αγωγή. Σε χώρες με χαμηλά επίπεδα αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (<15%), ένα εμπειρικό σχήμα με βάση την κλαριθρομυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί (κλαριθρομυκίνη – αμοξικιλίνη – PPI ή κλαριθρομυκίνη – μετρονιδαζόλη – PPI, σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη). Σε χώρες με υψηλά ποσοστά αντίστασης στην κλαριθρομυκίνη ή σε περιπτώσεις προηγούμενης λήψης κλαριθρομυκίνης από το άτομο, ένα τετραπλό σχήμα που να περιέχει βισμούθιο και PPI μαζί με τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη είναι η πρώτη επιλογή. Αναφορικά με τη διάρκεια της θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, αυτή θα πρέπει να είναι 14 ημέρες, ειδικά για το τριπλό σχήμα, για να επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά εκρίζωσης.

Σε περιπτώσεις μη επιτυχούς εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου μετά από τη χρήση θεραπευτικού σχήματος που περιείχε κλαριθρομυκίνη, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται σε επόμενη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Τότε οι ενδεικτικές θεραπευτικές επιλογές είναι η στοχευμένη θεραπεία βάσει αντιβιογράμματος, το τετραπλό σχήμα που περιλαμβάνει βισμούθιο, εάν αυτό δεν ήταν η πρώτη θεραπεία, και το τριπλό σχήμα βασισμένο στη λεβοφλοξασίνη (λεβοφλοξασίνη – αμοξικιλίνη – μετρονιδαζόλη).

Η αντοχή του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να ελεγχθεί στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας φαινοτυπικές και γονοτυπικές μεθόδους. Η καλλιέργεια του βακτηρίου και ο προσδιορισμός της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) των αντιβιοτικών (φαινοτυπική μέθοδος) χρησιμοποιείται σπάνια στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, λόγω της δυσκολίας στη συλλογή των δειγμάτων και της ανάγκης για εξειδικευμένα θρεπτικά υλικά καλλιέργειας. Πιο πρόσφατα, μοριακές τεχνικές με βάση την PCR (γονοτυπική μέθοδος) έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση σημειακών μεταλλάξεων στα βακτήρια, που είναι ο κύριος μηχανισμός για την απόκτηση αντοχής στην αντιμικροβιακή αγωγή.

Οι διαφορετικές απαντήσεις από διαφορετικούς ασθενείς μετά από μία δεδομένη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έχουν αποδοθεί κυρίως στην αντίσταση του ελικοβακτηριδίου στην αντιμικροβιακή αγωγή. Εκτός αυτού, το αποτέλεσμα μιας θεραπείας επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατό να προβλεφθούν εκ των προτέρων πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες σε έναν ασθενή οι οποίες θα οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Ακόμα, η ιδιοσυγκρασιακή απάντηση ενός ατόμου στη θεραπεία παίζει ρόλο: τα άτομα με ελαττωμένη λειτουργία του κυτοχρώματος 2P19 καταφέρνουν υψηλότερα επίπεδα της αντιμικροβιακής αγωγής στον ορό, μεγαλύτερη αναστολή της έκκρισης γαστρικού οξέως και καλύτερα ποσοστά οριστικής θεραπείας.

Αναφορικά με τη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, τα στοιχεία δείχνουν ότι σε συνθήκες αβεβαιότητας μερικοί απλοί εμπειρικοί κανόνες αποφέρουν περισσότερο από ότι περίπλοκοι αλγόριθμοι. Συνολικά πέντε εμπειρικοί κανόνες έχουν προταθεί:

i. Χρήση τεσσάρων φαρμάκων

Το κλασικό σχήμα εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI), κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη έχει τουλάχιστον 20-30% ποσοστό αποτυχίας παγκοσμίως. Εναλλακτική επιλογή είναι τα τετραπλά θεραπευτικά σχήματα: (α) προσθήκη μετρονιδαζόλης στο κλασικό σχήμα που περιέχει κλαριθρομυκίνη, (β) το σχήμα PPI-βισμούθιο-μετρονιδαζόλη-τετρακυκλίνη, (γ) προσθήκη βισμούθιου στο σχήμα με PPI-αμοξικιλίνη-λεβοφλοξασίνη σε θεραπεία δεύτερης γραμμής.

ii. Μέγιστη αναστολή της έκκρισης οξέως

Η αναστολή της έκκρισης γαστρικού οξέως είναι βασικό τμήμα της συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Εκτός μίας πιθανής αντιμικροβιακής δράσης των PPIs, η αναστολή της έκκρισης οξέως που προσφέρουν αυτά τα φάρμακα οδηγεί σε αύξηση της ενδοαυλικής συγκέντρωσης των αντιβιοτικών ελαττώνοντας την αποσύνθεση αυτών από το γαστρικό οξύ. Ακόμα, πιστεύεται ότι το ελικοβακτηρίδιο χρειάζεται την παρουσία οξέως για να επιβιώσει, καθώς η παραγωγή αμμωνίας από το βακτήριο δημιουργεί ένα βασικό μικροπεριβάλλον το οποίο πρέπει να εξουδετερωθεί από οξύ.

iii. Θεραπεία για δύο εβδομάδες

Έχει διαπιστωθεί ότι η επιμήκυνση του χρόνου λήψης της φαρμακευτικής αγωγής από επτά σε δεκατέσσερις ημέρες συμβαδίζει με την αύξηση των ποσοστών επιτυχούς θεραπείας.

- iv. Δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια αντιβιοτικά μετά από πρώτη αποτυχημένη θεραπεία εκρίζωσης

Η ανθεκτικότητα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην αμοξικιλίνη ή την τετρακυκλίνη είναι εξαιρετικά σπάνια, ακόμα και μετά από ανεπιτυχή θεραπεία που περιείχε αυτά τα φάρμακα. Αντίθετα, τα ποσοστά αντοχής στην κλαριθρομυκίνη, τις φλουοροκινολόνες και τη μετρονιδαζόλη πλησιάζουν το 100% μετά από ανεπιτυχή θεραπεία, οπότε τα αντιβιοτικά αυτά δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε θεραπεία δεύτερης γραμμής.

- v. Επιλογή της ίδιας θεραπείας εκρίζωσης που δίνεται σε μια γεωγραφική περιοχή, εφόσον αυτή η θεραπεία είναι επιτυχημένη σε τοπικό επίπεδο.

Αν τα ποσοστά επιτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αποδεικνύονται υψηλά σε μία περιοχή, δεν υπάρχει λόγος για επιλογή άλλης θεραπείας σε αυτήν την περιοχή.

Να σημειωθεί, ωστόσο, πως τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού επιδρούν στη φυσιολογία της εντερικής χλωρίδας και μπορούν να τροποποιήσουν το μικροβίωμα με σημαντικές επιπτώσεις για την υγεία. Πρώτον, η αντιμικροβιακή αγωγή που χρησιμοποιείται είναι ευρέως φάσματος και επηρεάζει και άλλους μικροοργανισμούς εκτός από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να γίνει χειρότερο με επαναλαμβανόμενες θεραπείες εκρίζωσης και η εντερική χλωρίδα μπορεί να χρειαστεί μήνες έως χρόνια να ανακάμψει. Στα αρχικά στάδια η διαταραχή στη διαβίωση του μικροβιώματος μπορεί να οδηγήσει σε ήπια ή σοβαρή διαταραχή στις εντερικές συνήθειες (διάρροια μετά από αντιβιοτικά) ή και σε σοβαρότερες καταστάσεις, όπως η ψευδομεμβρανώδης εντεροκολίτιδα.

Μερικές στρατηγικές για να ελαττώσουν το πρόβλημα είναι η αυστηρή συμμόρφωση με τις ενδείξεις για έναρξη θεραπείας εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, η βελτιστοποίηση του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, ώστε να αποφευχθεί η επαναθεραπεία, και επίσης, η χρήση προβιοτικών. Τα προβιοτικά μπορεί να έχουν βακτηριοκτόνο δράση (ανταγωνισμός για θρεπτικά συστατικά και υποδοχείς, παραγωγή τοξινών έναντι άλλων βακτηρίων, επίδραση στη λειτουργικότητα της ουρεάσης των ελικοβακτηριδίων), ανοσοτροποποιητική δράση μέσω υποδοχέων που αναγνωρίζουν ειδικά πρότυπα, και αντιφλεγμονώδη δράση ρυθμίζοντας την παραγωγή και την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών στο στόμαχο.

Έλεγχος μετά τη θεραπεία εκρίζωσης

Έναν μήνα ή περισσότερο μετά το πέρας της θεραπείας για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πρέπει να γίνεται επανέλεγχος για την οριστική εκρίζωση, λόγω αυξανόμενης αντοχής του βακτηρίου στην αντιμικροβιακή αγωγή. Ο επανέλεγχος μπορεί να γίνει με τη δοκιμασία εκπνοής με ουρία, με τον έλεγχο αντιγόνου κοπράνων ή με κάποια εκ των επεμβατικών μεθόδων.

Άλλες παθήσεις που έχουν συσχετιστεί με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με την ανάπτυξη μίας χρόνιας γαστρίτιδας και κατ' επέκταση με σοβαρά νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, όπως το πεπτικό έλκος, το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και το MALT λέμφωμα. Επιπρόσθετα, η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο έχει βρεθεί πως σχετίζεται με πολλές εξω-γαστρικές παθήσεις όπως η σιδηροπενική αναιμία, η θρομβοπενία, νευρολογικές, ηπατικές και καρδιαγγειακές παθήσεις. Για μερικές παθήσεις η συσχέτιση με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει τεκμηριωθεί με αδιάσειστα ερευνητικά δεδομένα και, επίσης, από την αναγνώριση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται. Για άλλες παθήσεις η σύνδεση έχει αναφερθεί σε μελέτες συσχέτισης με αντικρουόμενα συχνά αποτελέσματα.

Σιδηροπενική αναιμία

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού οδηγεί σε σιδηροπενική αναιμία, ειδικά στα παιδιά και τους εφήβους, που έχουν αυξημένες καθημερινές ανάγκες σε σίδηρο. Τρεις κύριες υποθέσεις που προταθεί να εξηγήσουν αυτήν τη σχέση. Πρώτον, μπορεί να υπάρχει χρόνια απώλεια αίματος από το πεπτικό σύστημα λόγω γαστρίτιδας ή δωδεκαδακτυλίτιδας που έχουν προκληθεί το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Δεύτερον, η ατροφία του στομάχου και η διαταραχή στην έκκριση του γαστρικού οξέως παρεμβαίνουν στη μετατροπή του τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή και στην εντερική του απορρόφηση. Παρεμπιπτόντως, προκαλείται δυσαπορρόφηση και της βιταμίνης B12. Ακόμα, ο πιθανός ανταγωνισμός του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με τον ανθρώπινο οργανισμό για τα αποθέματα σιδήρου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σιδηροπενική αναιμία.

Τρεις τουλάχιστον μετα-αναλύσεις έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης μετά από θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε παιδιά και ενήλικες με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο και με σιδηροπενική αναιμία άγνωστης αιτιολογίας.

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) είναι μία επίκτητη θρομβοπενία που προκαλείται από αυτοαντισώματα εναντίον

αντιγόνων των αιμοπεταλίων. Αρκετές περιπτώσεις ITP φαίνεται πως συσχετίζονται με λοιμογόνους παράγοντες, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Δεν έχουν διασαφηνιστεί πλήρως οι μηχανισμοί με τους οποίους η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να οδηγήσει σε ITP. Ένας από τους μηχανισμούς που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι η μοριακή μίμηση, που στην προκειμένη περίπτωση αναφέρεται στην ομολογία ανάμεσα σε ένζυμα του ελικοβακτηριδίου, όπως η CagA και η ουρεάση B, και σε γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων, ιδιαίτερα τις GPI και GPII. Σε περιοχές με μεγάλη επίπτωση της λοίμωξης, η επιτυχής εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έχει οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι συχνή εκδήλωση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης του ήπατος. Η συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας έχει αναδειχθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Περαιτέρω έρευνα αναμένεται για να εκτιμήσει την επίδραση της χρονιότητας της λοίμωξης στην ανάπτυξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα μεταβολικών διαταραχών (παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) που προδιαθέτουν σε μία προθρομβωτική/προφλεγμονώδη κατάσταση και αυξάνουν το κίνδυνο για αθηροσκληρωτικές καρδιαγγειακές παθήσεις και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έχει αναφερθεί πως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου. Μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με αύξηση του BMI και με το σακχαρώδη διαβήτη. Μία άλλη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με 147.936 συμμετέχοντες ανέδειξε πως η προδιάθεση για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου ήταν ήπια αυξημένη σε άτομα με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ($p < 0.001$), ιδίως σε αυτούς με γαστρικά ή δωδεκαδακτυλικά έλκη, σε σύγκριση με άτομα χωρίς τη λοίμωξη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν πως η μακροχρόνια γαστρική φλεγμονή που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να παίζει ρόλο στην ομοιοστασία του μεταβολισμού.

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NonAlcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) περιγράφει την περίσσεια λίπους στο ήπαρ σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλ. Στη NAFLD περιλαμβάνονται δύο οντότητες: η μη αλκοολική ηπατοστεατώση (NonAlcoholic Fatty Liver, NAFL) και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NonAlcoholic SteatoHepatitis, NASH), η οποία αφορά 10-20% όλων των ασθενών με NAFLD και υποκρύπτει αυξημένο κίνδυνο για εξέλιξη σε κίρρωση του ήπατος. Η NAFLD θεωρείται η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και είναι η πιο συχνή ηπατική διαταραχή στις ανεπτυγμένες χώρες, με επιπολασμό 10-46% στις ΗΠΑ.

Η ιδέα της συσχέτισης της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με τη NAFLD προέκυψε μετά την απομόνωση ελικοβακτηριδίων του πυλωρού στο ήπαρ ασθενών με NAFLD. Αρκετές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για NAFLD σε ασθενείς που έχουν αποικιστεί από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συγκριτικά με εκείνους που δεν έχουν. Ακόμα, μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έδειξαν ύφεση της ενεργότητας της NAFLD.

Η παθοφυσιολογία αυτής της συσχέτισης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πιθανοί μηχανισμοί είναι η επαγωγή από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μιας συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης στον ανθρώπινο οργανισμό που ευνοεί τη λιπογένεση, και η αλλαγή στο ορμονικό προφίλ με εξέλιξη στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Στεφανιαία νόσος

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή αιμάτωση του καρδιακού μυός εξαιτίας στένωσης ή απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών που προκαλούνται από την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Παράγοντες κινδύνου για ΣΝ είναι η προχωρημένη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση προϊόντων καπνού και η παχυσαρκία. Σε πολλές μελέτες η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει εξεταστεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Μία συστηματική μετα-ανάλυση έδειξε αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου κατά 2,5 φορές στους ασθενείς με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Σε άλλη μελέτη, υπερηχογραφική απεικόνιση του πάχους του μέσου χιτώνα του καρωτιδικού τοιχώματος, το οποίο είναι ανεξάρτητος δείκτης υποκλινικής ή κλινικής αθηροσκλήρωσης, έδειξε αύξηση του πάχους σε άτομα με λοίμωξη από το

ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ιδιαίτερα από τα στελέχη που φέρουν το ένζυμο CagA.

Πιθανοί μηχανισμοί που να οδηγούν στη σχέση της αθηρωματικής νόσου με τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι οι εξής: διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων (αύξηση των τριγλυκεριδίων, ελάττωση της HDL χοληστερόλης), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επαγόμενη άμεσα από το ένζυμο VacA του ελικοβακτηριδίου, μοριακή μίμηση, αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Τέλος, με βάση τα ανωτέρω, παρέχεται η θεωρητική βάση για να μελετηθεί η επίδραση της εκκρίωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο να αποτραπεί η εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου.

Γλαύκωμα

Το γλαύκωμα είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία τύφλωσης παγκοσμίως, μετά τον καταρράκτη. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου για τη νόσο έχουν εξακριβωθεί, όπως η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και η προχωρημένη ηλικία, αν και οι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Αρκετές μελέτες έχουν αναλύσει το ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παθογένεση του γλαυκώματος. Είναι πολύ πιθανό ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο συμβαδίζει με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας ή γλαυκώματος με φυσιολογική ενδοφθάλμια πίεση.

Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η άνοια κατατάσσεται ως η πέμπτη αιτία θανάτου στους ηλικιωμένους (65 ετών και άνω). Η νόσος Alzheimer είναι ο συνηθέστερος τύπος άνοιας και χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια της μνήμης και επιδείνωση των άλλων γνωστικών λειτουργιών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer. Ακόμα, η επιτυχής θεραπεία εκκρίωσης του ελικοβακτηριδίου μπορεί να ελαττώσει το ρυθμό χειροτέρευσης των νοητικών λειτουργιών στη νόσο Alzheimer και να μειώσει τον κίνδυνο θνητότητας (πρωτογενής προφύλαξη). Όσον αφορά τη νόσο του Πάρκινσον, η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ασθενείς με τη νόσο σχετίζεται με βαρύτερης

μορφής κινητική συμπτωματολογία και χειρότερη απάντηση στη χρήση λεβοντόπας, ενώ, και εδώ, η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου σχετίζεται με βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων στη νόσο του Πάρκινσον, κυρίως μέσω τροποποίησης της φαρμακοκινητικής της λεβοντόπας.

Πρώτον, η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα λόγω του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού είναι γνωστό πως οδηγεί σε ελαττωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέως, με αποτέλεσμα δευτεροπαθή υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία οδηγεί σε αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer μέσω βλαβερών επιδράσεων στο ενδοθήλιο και νευροεκφύλισης. Δεύτερον, το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να επάγει νέκρωση νευρικού του ιστού μέσω μηχανισμών μοριακής μίμησης. Τέλος, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση στη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο, με απελευθέρωση των κυτταροκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και με την προκαλούμενη προσκόλληση των αιμοπεταλίων, μπορεί να οδηγήσει και σε απόπτωση νευρικού ιστού και σε αγγειακή θρόμβωση.

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Αν και η αιτιολογία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μένει να εξακριβωθεί, μερικές έρευνες έχουν εξετάσει την επίδραση μερικών λοιμωδών νοσημάτων στην εμφάνιση του συνδρόμου. Μία μελέτη με 121 συμμετέχοντες έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ($p \text{ value} \leq 0.05$). Φαίνεται πως φλεγμονώδεις παράγοντες που απελευθερώνονται, η σιδηροπενία και η υπερανάπτυξη βακτηρίων στο λεπτό έντερο είναι κάποιοι από τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση.

Λεύκη

Η λεύκη είναι μία συχνή επίκτητη διαταραχή της μελάγχρωσης του δέρματος άγνωστης αιτιολογίας. Μελέτες έχουν αναδείξει πιθανή συσχέτιση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την ανάπτυξη ενεργού λεύκης. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην κυτταρική ανοσία με αποτέλεσμα την απώλεια της αυτοανοχής και την αυτοάνοση καταστροφή των μελανοκυττάρων. Αυτή η αυτοάνοση διαταραχή μπορεί να προέρχεται από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και την ενεργοποίηση αντιγόνων. Ακόμα, η τοπική φλεγμονή στο

γαστρικό βλεννογόνο από το ελικοβακτηρίδιο οδηγεί σε απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, -8, -1β) που προάγουν συστηματική φλεγμονή και ακολούθως μεταβάλλουν το μικροπεριβάλλον του δέρματος με απώλεια λειτουργικών μελανοκυττάρων.

Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος με πολυπαραγοντική αιτιολογία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πιθανώς να πυροδοτεί την εξέλιξη της ψωρίασης και να σχετίζεται με την ενεργότητα των δερματικών βλαβών. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί ότι η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου αυξάνει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μέτρων έναντι της ψωρίασης.

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet είναι μία συστηματική αγγειιτιδική νόσος άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει πολλά όργανα, όπως το δέρμα, τους οφθαλμούς, το βλεννογόνο του πεπτικού και ουροποιητικού συστήματος, τις αρθρώσεις και το ενδοθήλιο των αρτηριών και φλεβών.

Η ενεργός λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet, και σε αρκετές μελέτες τα συμπτώματα των ασθενών με τη νόσο έχουν υποχωρήσει μετά την εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Πιθανός μηχανισμός που να εξηγεί τη συμμετοχή του ελικοβακτηριδίου στην αιτιοπαθογένεια της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet είναι η μοριακή ομολογία ανάμεσα σε βακτηριακά αντιγόνα και στις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins, HSPs) – έχει βρεθεί αύξηση αυτών των πρωτεϊνών και των αντισωμάτων εναντίον τους στον ορό και σε βλεννογονικές εκκρίσεις ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet.

Αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς

Οι αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν τη νόσο του Graves, τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto και τη σιωπηλή ή ανώδυνη θυρεοειδίτιδα. Χαρακτηρίζονται από διήθηση του θυρεοειδικού ιστού από λεμφοκύτταρα, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και από παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων, όπως έναντι του υποδοχέα της TSH (Thyrotropin Receptor Antibody, TRAb), έναντι θυρεοσφαιρίνης (anti-ThyroGlobulin Antibody, TGAb) και έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-ThyroPerOxidase antibody, TPOAb). Η εκτεταμένη ιωδίωση είναι ο κυριότερος από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που ευθύνονται για τη δημιουργία αυτών των αντισωμάτων· συμμετέχουν και γενετικοί παράγοντες.

Αρκετές μελέτες αποδείξει το ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παθογένεση και την εξέλιξη των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς. Το ένζυμο CagA, που είναι ιδιαίτερα ανοσογόνο, έχει ομόλογη μοριακή αλληλουχία με το μόριο της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Έτσι, τα στελέχη του ελικοβακτηριδίου που φέρουν αυτό το ένζυμο θα μπορούσαν να προκαλέσουν θυρεοειδική βλάβη μέσω διασταυρούμενων αντιδράσεων αντιγόνου-αντισώματος. Ακόμα, έχει τεκμηριωθεί ότι η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των τίτλων των θυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό των ασθενών με αυτοάνοσες παθήσεις του θυρεοειδούς.

Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία είναι μία σοβαρή επιπλοκή της κύησης η οποία χαρακτηρίζεται από υπέρταση, με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, και βλάβη σε όργανα-στόχους, και αυξάνει τον κίνδυνο νοσηρότητας/θνητότητας για το έμβρυο και τη μητέρα. Σε μελέτες παρατήρησης το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (κυρίως τα στελέχη που εκφράζουν την πρωτεΐνη CagA) έχει συνδεθεί με την εμφάνιση προεκλαμψίας, επί τη βάση μεταβολών στην αγγειογένεση και ενεργοποίησης φλεγμονωδών κυτταροκινών. Μελλοντικές πειραματικές μελέτες χρειάζονται να διασαφηνίσουν τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αυτής της σχέσης.

Υπερέμεση της κύησης

Η υπερέμεση της κύησης, δηλαδή οι πολλαπλοί έμετοι κατά την κύηση που οδηγούν σε αφυδάτωση και απώλεια σωματικού βάρους της μητέρας, είναι μία συχνή, βασανιστική, αν και ελλιπώς κατανοητή, διαταραχή της κύησης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη της μητέρας από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και την υπερέμεση της κύησης. Δεδομένης της μεγάλης επίπτωσης της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παγκοσμίως, η διάγνωση της λοίμωξης και η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου στη μητέρα θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέρος της αντιμετώπισης της υπερέμεσης της κύησης.

Βιβλιογραφία

1. Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Feb 19.
2. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MDCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AJA, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhaes A, Chinzon D, Cury M, Domingues G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes-Filho JP. IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018 Apr 16.
3. Harrison's principles of internal medicine, 19th edition
4. Chang YW, Shaffer CL, Rettberg LA, Ghosal D, Jensen GJ. In Vivo Structures of the *Helicobacter pylori* cag Type IV Secretion System. *Cell Rep*. 2018 Apr 17.
5. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018 June.
6. Isaeva GS, Fagoonee S. Biological properties and pathogenicity factors of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Sep.
7. Arachchi PS, Fernando N, Weerasekera MM, Senevirathna B, Weerasekera DD, Gunasekara CP. Proinflammatory cytokine IL-17 shows a significant association with *Helicobacter pylori* infection and disease severity. *Gastroenterol Res Pract*. 2017.
8. Song Z, Zhang T, Li G, Tang Y, Luo Y, Yu G. Tr1 responses are elevated in asymptomatic *H. pylori*-infected individuals and are functionally impaired in *H. pylori*-gastric cancer patients. *Exp Cell Res*. 2018 June 15.
9. Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2018 Apr 19.
10. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MDCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AJA, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhaes A, Chinzon D, Cury M, Domingues G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes-Filho JP. IVTH BRAZILIAN CONSENSUS CONFERENCE ON *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION. *Arq Gastroenterol*. 2018 Apr 16.

11. Pellicano R, Zagari RM, Zhang S, Saracco GM, Moss SF. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2018 Mar 30.
12. Xavier Calvet. Dealing with uncertainty in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 Apr.
13. Rezvani F, Sayadnasiri M, Rezaei O. Restless legs syndrome in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Neurol Res.* 2018 Jul.
14. Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Thongprayoon C, Jaruvogvanich V, Ungprasert P, Cheunqpasitporn W. Association of *Helicobacter pylori* with the risk of hepatic encephalopathy. *Dis Sci.* 2017 Dec.
15. Joachim SC. Significance of *Helicobacter pylori* diagnostic in glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Feb.
16. O'Neill CM, Weitz IC, O'Connell C, Liebman HA. Ethnic and racial difference in *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center. *Platelets.* 2018 Mar 26.
17. Rizzatti G, Matteo MV, Ianaro G, Cammarota G, Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* in metabolic related diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Sep.
18. Refaeli R, Chodick G, Haj S, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study. *Sci Rep.* 2018 Mar 6.
19. Bakry OA, Basha M, El Hefnawy S, Mekkawy S. Relationship between disease activity and *Helicobacter pylori* infection in patients with vitiligo. *Indian Dermatol Online J.* 2018 Jan-Feb.
20. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2018 Feb.
21. Han ML, Chen JH, Tsai MK, Liou JM, Chiou JM, Chiu MJ, Chen YC. Association between *Helicobacter pylori* infection and cognitive impairment in the elderly. *J Formos Med Assoc.* 2017 Nov 23.

22. hmNg QX, Venkatanarayanan N, De Deyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter*. 2018 Feb.
23. Rahmani Y, Mohammadi S, Babanejad M, Rai A, Zalei B, Shahmohammadi A. Association of *Helicobacter pylori* with presence of myocardial infarction in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Ethiop J Health Sci*. 2017 Jul.
24. Lee M, Baek H, Park JS, Kim S, Kyung C, Baik SJ, Lee BK, Kim JH, Ahn CW, Kim KR, Kang S. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 Mar 2.
25. Kato S, Osaki T, Kamiya S, Zhang XS, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017 Aug 30.
26. Hamrah MS, Hamrah MH, Ishii H, Suzuki S, Hamrah MH, Hamrah AE, Dahi AE, Takeshita K, Fotouhi A, Sakamoto J, Murohara T. Association between *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk factors among patients in the Northern part of Afghanistan: a cross-sectional study in Andkhoy city. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Apr 25
27. Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Bandaru VCh, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's disease. *J Clin Neurol*. 2017 Apr.
28. Tang DM, Kumar S. The association between *Helicobacter pylori* infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Feb.
29. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, Son HJ, Kim JJ, Chang Y, Baek SY, Kahn SH, Lee H, Ryu S. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2017 Nov.
30. Lankarani KB, Ravanbod MR, Aflaki E, Nazarinia MA, Rajaei A. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Behcet's disease. *BMC Gastroenterol*. 2014 Mar 31.
31. Apan TZ, Gürsel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007 Jun.
32. Mesquita PM, Diogo A Filho, Jorge MT, Berbert AL, Mantese SA, Rodrigues JJ. Relationship of *Helicobacter pylori* seroprevalence with the occurrence and severity of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb.

33. Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, Qin L, Liu T. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget*. 2017 Dec 4.
34. Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, Shong YK, Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med*. 2017 Mar.