

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Συστηματικές επιδράσεις της *H. pylori* λοίμωξης

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και αναπνευστικές παθήσεις

Δημήτριος Καμπέρογλου

Η λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ) εικάζεται ότι σχετίζεται με ορισμένες εξωγαστρικές εκδηλώσεις. Μεταξύ αυτών παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον και την προσοχή των ερευνητών. Η φλεγμονή, η απελευθέρωση κυτταροκινών και η ανοσολογική απάντηση αποτελούν κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα τόσο για την ΕΠ λοίμωξη όσο και για αρκετά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, αιτιολογώντας, σε θεωρητικό τουλάχιστον επίπεδο, την οποιαδήποτε συσχέτιση. Κατά τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές επιδημιολογικές, κλινικές (“case-control”) και ερευνητικές μελέτες, ορισμένες εκ των οποίων δεικνύουν συσχέτιση του ΕΠ με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τον πνευμονικό καρκίνο, τις βρογχεκτασίες, τη φυματίωση και τη σαρκοείδωση. Αντίθετα, υπάρχουν σημαντικές αναφορές, οι οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι όσο ελαττώνεται η επίπτωση της ΕΠ λοίμωξης τόσο αυξάνεται αυτή του βρογχικού άσθματος.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Όταν το ΕΠ αποικίζει τον στόμαχο πυροδοτούνται τόσο τοπικές όσο και συστηματικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Αρχικά συσσωρεύονται πολυμορφοπύρρηνα και λεμφοκύτταρα στον γαστρικό βλεννογόνο. Στη συνέχεια απελευθερώνονται κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν και άλλα ανοσοκύτταρα. Στην ανοσολογική

Γαστρεντερολόγος

απάντηση προεξάρχει ο τύπος Th1 με απελευθέρωση TNF- α , ιντερλευκίνης 1 β και ιντερφερόνης- γ . Επιπλέον, η ΕΠ λοίμωξη προκαλεί την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων, όπως γαστρίνη και σωματοστατίνη.¹⁻³ Είναι ενδιαφέροντα τα αποτελέσματα ελληνικής μελέτης, σύμφωνα με την οποία η εκρίζωση του ΕΠ σε ασθενείς με έλκος βολβού 12δακτύλου έχει ως αποτέλεσμα την επάνοδο σε φυσιολογικά επίπεδα των κυτταροκινών στον ορό.⁴ Ως πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης της ΕΠ λοίμωξης και παθήσεων του αναπνευστικού πιθανολογούνται: α) η συστηματική επίδραση των νευροπεπτιδίων και η ανοσιακή απόκριση από την απελευθέρωση των κυτταροκινών και β) η απ'ευθείας βλάβη του αναπνευστικού μετά από εισπνοή ή εισρόφηση του ΕΠ.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα καθώς και άλλοι βλαπτικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ευνοούν την καρκινογένεση στους πνεύμονες. Μέχρι στιγμής, οι μελέτες, οι οποίες εξέτασαν τη συσχέτιση ΕΠ λοίμωξης και καρκίνου πνεύμονα έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε 2 μελέτες, με μικρό αριθμό ασθενών, διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένος τίτλος αντισωμάτων έναντι ΕΠ στο ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.^{5,6} Είναι αξιοσημείωτο, ότι σε μία από αυτές τις 2 μελέτες η σημαντικότητα ήταν ισχυρότερη όταν μετρήθηκε ο τίτλος των αντι-CagA ενώ οι ασθενείς είχαν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα γαστρίνης στον ορό. Αντίθετα, σε άλλες 2 μελέτες, μία εκ των οποίων είναι ελληνική, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της λοίμωξης ΕΠ και του καρκίνου.^{7,8} Όμως, η μετα-ανάλυση των Zhuo και συν., βασιζόμενη σε 4 μελέτες, έδειξε ότι η ΕΠ λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την καρκινογένεση στον πνεύμονα (σχετικός κίνδυνος: 3.24 με 95% ΔΑ 1.11 – 9.47).⁹ Συμπερασματικά, η συμμετοχή του ΕΠ στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του πνευμονικού καρκίνου παραμένει υποθετική καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

Η σχέση της ΧΑΠ με το πεπτικό έλκος είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Ασθενείς με ελκοπάθεια έχουν υψηλότερη επίπτωση ΧΑΠ.^{10,11} Αρχικά οι Caselli και συν. διαπίστωσαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα ΕΠ λοίμωξης σε 60 ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (81.6% έναντι 57.9%).¹² Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν μία μελέτη από τη Δανία,¹³ μία από την Κίνα¹⁴ και μία από την Ελλάδα.¹⁵ Στην Τουρκία, οι Gencer και συν. κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα με μέτρηση αντισωμάτων IgG στον ορό 50 ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον, με χρήση σπειρομετρικών δεδομένων, διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων και του FEV₁, δηλαδή με τη σοβαρότητα της ΧΑΠ.¹⁶ Αντίθετα, οι Roussos και συν., αν και παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα με τους ανωτέρω ως προς τα IgG και αντι-CagA αντισώματα, δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές ως προς τις σπειρομετρικές

τιμές σε ασθενείς με ή χωρίς ΕΠ λοίμωξη.¹⁷ Πρόσφατες έρευνες απέδειξαν ότι η ίδια χρόνια φλεγμονή με παραγωγή ορισμένων κυτταροκινών, ιδίως IL-8, επισυμβαίνει τόσο στην ΕΠ λοίμωξη όσο και στις εξάρσεις ΧΑΠ.¹⁸ Συμπερασματικά, όπως τονίζεται και σε πρόσφατη ανασκόπηση, αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και ΧΑΠ δεν μπορεί να στοιχειοθετηθεί προς το παρόν βασιζόμενη σε ορολογικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι μάλιστα έχουν κοινό παρανομαστή το κάπνισμα και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.¹⁹

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Κατά τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του βρογχικού άσθματος στις ανεπτυγμένες χώρες. Το γεγονός αυτό οφείλεται, εκτός από το κάπνισμα, στην αυξανόμενη μόλυνση του περιβάλλοντος, στην έκθεση σε αλλεργιογόνα και στην αλλαγή του μικροβιώματος (“microbiota”). Η ταυτόχρονη ελάττωση της επίπτωσης της ΕΠ λοίμωξης στις αναπτυγμένες χώρες θα ήταν δυνατόν να συνδεθεί με την αύξηση της συχνότητας του άσθματος, σύμφωνα με την υπόθεση υγιεινής (“hygiene hypothesis”), η οποία επισημαίνει ότι ένα περιβάλλον πλούσιο σε αντιγονικά ερεθίσματα είναι απαραίτητο για την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος εμποδίζοντας την ανάπτυξη άσθματος και αλλεργιών.²⁰ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός, ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει αυτή την αρνητική συσχέτιση, στηρίζεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ Th1 και Th2 ανοσοαπόκρισης. Στο άσθμα επικρατεί η Th2 απόκριση με παραγωγή των κυτταροκινών IL-4 και IL-5, διεργασία, η οποία αναστέλλεται από την Th1 απόκριση, η οποία επισυμβαίνει στην ΕΠ λοίμωξη με παραγωγή ιντερφερόνης-γ και IL-12.²¹ Το ΕΠ, μεταξύ άλλων παραγόντων, παράγει την πρωτεΐνη, η οποία ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα (HP-NAP). Η πρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκλυση της Th1 ανοσοαπόκρισης και ταυτόχρονα αναστολή της Th2. Σε πειραματική μελέτη σε μύες, οι Codolo και συν. έδειξαν ότι η χορήγηση HP-NAP επέτυχε την ελάττωση της ηωσινοφιλίας, της IgE και των Th2 κυτταροκινών στο βρογχικό επιθήλιο, θεωρώντας ότι αυτή η πρωτεΐνη θα μπορούσε να αποτελέσει μία νέα πρωτοποριακή θεραπεία του βρογχικού άσθματος.²² Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και πρόσφατη μελέτη από την Ελβετία.²³ Ως γνωστόν η γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος είτε λόγω μικροεισροφήσεων είτε αντανακλαστικά μέσω ενεργοποίησης του πευμονογαστρικού. Αν και το θέμα είναι αντικρουόμενο, υπάρχει η άποψη σύμφωνα με την οποία το ΕΠ, ειδικά επί παρουσίας του στελέχους CagA και όταν αποικίζει το σώμα του στομάχου, προστατεύει έναντι της ΓΟΠΝ και κατά συνέπεια και του άσθματος του συνδεδεμένου με τη ΓΟΠΝ.²⁴ Αρκετές μελέτες (επιδημιολογικές και case-control), οι οποίες ασχολούνται με το θέμα και ιδιαίτερα οι λαμβάνουσες υπό όψιν το CagA, δεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και βρογχικού άσθματος. Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη με 3.244 άτομα στην

Αγγλία έδειξε ότι η συχνότητα του άσθματος, του εκζέματος και της αλλεργικής ρινίτιδας ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με ΕΠ λοίμωξη.²⁵ Οι Chen και Blaser σε μία κοορτή 7.663 ατόμων στη Ν. Υόρκη διαπίστωσαν ότι η ΕΠ λοίμωξη στην παιδική ηλικία (με μέτρηση αντισωμάτων έναντι CagA στον ορό) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο άσθματος και αλλεργιών.²⁴ Οι ίδιοι συγγραφείς σε μεταγενέστερη μελέτη με 7.412 παιδιά απέδειξαν συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και άσθματος παιδικής ηλικίας.²⁶ Αντίθετα με τις ανωτέρω μελέτες, οι Tsang και συν. δεν διαπίστωσαν οποιαδήποτε συσχέτιση των δύο νοσολογικών καταστάσεων σε 90 ασθενείς²⁷ όπως επίσης και οι Fullerton και συν., οι οποίοι πραγματοποίησαν και λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (FEV₁ κ.λπ.) σε 2.633 άτομα.²⁸ Συμπερασματικά, οι διάφορες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς τη συσχέτιση ΕΠ λοίμωξης και βρογχικού άσθματος με εξαίρεση ίσως αυτές, οι οποίες επικεντρώνονται στο CagA στέλεχος. Ενδεχομένως μία μετα-ανάλυση θα μπορούσε να διαφωτίσει καλύτερα αυτό το θέμα.

ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ

Οι βρογχεκτασίες χαρακτηρίζονται από μόνιμη διάταση των βρόγχων λόγω χρόνιας φλεγμονής και καταστροφής του τοιχώματος αυτών. Μικροβιακές λοιμώξεις θεωρούνται ως το εκλυτικό αίτιο της φλεγμονής με τη γνωστή συστηματική απελευθέρωση των κυτταροκινών. Με τον ίδιο μηχανισμό θα μπορούσε και η ΕΠ λοίμωξη να πυροδοτήσει τη φλεγμονή στο βρογχικό δένδρο ενώ δεν είναι αποδεκτή από τους περισσότερους ερευνητές η απ' ευθείας δράση μέσω εισπνεόμενων ΕΠ. Οι Tsang και συν. έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα ΕΠ λοίμωξης (ορολογική μέτρηση αντισωμάτων) σε ασθενείς με βρογχεκτασίες.²⁹ Η οποιαδήποτε συσχέτιση ΕΠ λοίμωξης και βρογχεκτασιών θα πρέπει να ερευνηθεί καλύτερα με περισσότερες μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η φυματίωση παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Μελέτες από τη Νορβηγία, Ελλάδα και Κίνα έχουν δείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα ΕΠ λοίμωξης σε ασθενείς με φυματίωση.³⁰⁻³² Αντίθετα, οι Sanaka και συν.³³ και Tsang και συν.³⁴ δεν διαπίστωσαν συσχέτιση. Συνεπώς, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν συμφωνούν ως προς την πιθανή συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και φυματίωσης. Επιπλέον, οι εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί.

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Η πιθανή συσχέτιση σαρκοειδωσης και ΕΠ λοίμωξης θα μπορούσε να βασισθεί στην κοκκιωματώδη γαστρίτιδα, την οποία προκαλούν και οι δύο νοσολογικές οντότητες.

Οι Herndon και συν. έδειξαν ότι ασθενείς με σαρκοειδωση είχαν σημαντικά συχνότερα ΕΠ λοίμωξη με μέτρηση IgG αντισωμάτων στον ορό.³⁵ Σε πρόσφατη δημοσίευση παρουσιάστηκε ένα περιστατικό με πνευμονική σαρκοειδωση, η οποία ίσχυε μετά από εκκρίωση του ΕΠ.³⁶ Όμως, αυτές οι μελέτες δεν είναι δυνατόν να αποδείξουν εάν το μικρόβιο είναι το αίτιο ή απλά συνυπάρχει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν είναι δυνατόν να στοιχειοθετηθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Οι μελέτες δεικνύουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και ενδεχομένως η υψηλή συχνότητα της ΕΠ λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό συντελεί στην εύρεση συσχέτισης. Άλλο μειονέκτημα των εργασιών είναι ότι οι περισσότερες βασίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών. Όμως, ειδικά για την περίπτωση της αρνητικής συσχέτισης με το βρογχικό άσθμα έχουν δημοσιευθεί μεγάλες πληθυσμιακές, επιδημιολογικές μελέτες και το θέμα λαμβάνει διαστάσεις δημόσιας υγείας αν λάβουμε υπ' όψιν και τον αντίκτυπο στις άλλες αλλεργικές καταστάσεις.

Συμπερασματικά, το τοπίο παραμένει θολό. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες τόσο προοπτικές κλινικές αλλά και εργαστηριακές μελέτες για να αποσαφηνισθεί η επίδραση της ΕΠ λοίμωξης στο αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, ιδιαίτερη αξία θα είχαν μελέτες, οι οποίες θα διερευνήσουν την κλινικοεργαστηριακή έκβαση των παθήσεων του αναπνευστικού μετά από την εκκρίωση του ΕΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson KT, Crabtree JG. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007;133:288-308.
2. Eaton KA, Mefford M, Thevenot T. The role of T cell subsets and cytokines in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* gastritis in mice. *J Immunol* 2001;166:7456-7461.
3. Gall R, Gruber F, Olsen T, et al. *Helicobacter pylori* stimulates a mixed adaptive immune response with a strong T-regulatory component in human gastric mucosa. *Helicobacter* 2007;12:185-192.
4. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori* infected patients with duodenal ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1301-1304.
5. Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, et al. *Helicobacter pylori* gastritis and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000;6:1085-1092.
6. Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and the *Helicobacter pylori* infection. *Trop Gastroenterol* 2010;31:34-36.

7. Najafzadeh K, Falah Tafti S, Shiehorteza M et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:2349-2351.
8. Philippou N, Koursarakos P, Anastasakou E, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:3342-3344.
9. Zhuo WL, Zhu B, Xiang ZL, et al. Assessment of the relationship between Helicobacter pylori and lung cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2009;40:406-410.
10. Langman MJ, Cooke AR. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. *Lancet* 1976;1:680-683.
11. Kellow JE, Tao Z, Piper DW. Ventilatory function in chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 1986;91:590-595.
12. Caselli M, Zaffoni E, Ruino M, et al. Helicobacter pylori and chronic bronchitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:828-830.
13. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Andersen LP, et al. Association of Helicobacter pylori infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 2000;28:32-34.
14. Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, et al. High seroprevalence of Helicobacter pylori in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J Exp Med* 2006;208:327-331.
15. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol* 2002;37:332-335.
16. Gencer M, Ceylan E, Yildiz Zeyrek F, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration* 2007;74:170-176.
17. Roussos A, Philippou N, Krietsepi V, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:279-284.
18. Schultz C, Wolf K, Harth M, et al. Expression and release of interleukin-8 by human bronchial epithelial cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease, smokers and never smokers. *Respiration* 2003;70:254-261.
19. Malfertheiner M, Kandulski A, Schreiber J, et al. Helicobacter pylori infection and the respiratory system: a systematic review of the literature. *Digestion* 2011;84:212-220.
20. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
21. Herz U, Lacy P, Renz H, et al. The influence of infections on the development and severity of allergic disorders. *Curr Opin Immunol* 2000;12:632-640.
22. Codolo G, Mazzi P, Amedei A, et al. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10:2355-2363.
23. Arnold I, Dehzad N, Reuter S, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-3093.
24. Chen Y, Blaser M. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;167:821-827.
25. McCune A, Lane A, Murray I, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;2003;15:637-640.
26. Chen Y, Blaser M. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;198:553-560.

27. Tsang K, Lam W, Chan K, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in asthma. *Resp Med* 2000;94:756-759.
28. Fullerton D, Britton J, Lewis S, et al. *Helicobacter pylori* and lung function, asthma, atopy and allergic disease. A population-based cross-sectional study in adults. *Int J Epidemiol* 2009;18:419-426.
29. Tsang KW, Lam WK, Kwak E, et al. *Helicobacter pylori* and upper gastrointestinal symptoms in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;14:1345-1350.
30. Holmboe AM, Nissen-Meyer S. Gastroduodenal ulcer and pulmonary tuberculosis. *Nord Med* 1957;57:575-578.
31. Filippou N, Roussos A, Tsimboukas F, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:89-90.
32. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992;166:149-153.
33. Sanaka M, Kuyama Y, Iwasaki M, et al. No difference in seroprevalences of *Helicobacter pylori* infection with pulmonary tuberculosis and those without. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:331-334.
34. Tsang KW, Lam SK, Lam WK, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1047-1051.
35. Herndon BL, Vlach V, Dew M, et al. *Helicobacter pylori*-related immunoglobulins in sarcoidosis. *J Invest Med* 2004;52:137-143.
36. Riviere F, Roux X, Mechai F, et al. Cured pulmonary sarcoidosis and *Helicobacter pylori* eradication: cause or coincidence? *Presse Med* 2011;40:765-767.