
***H. pylori* και αιματολογικές παθήσεις**

Μαρία Μελά

Η *H. Pylori* (*Hp*) λοίμωξη θεωρείται μία από τις συχνότερες μικροβιακές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Η συχνότητα της είναι περίπου 80% στις αναπτυσσόμενες χώρες και 20-50% στις ανεπτυγμένες. Ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνεται με την ηλικία και κυμαίνεται σε χαμηλά ποσοστά στην παιδική ηλικία (10%) και στο ~50% του πληθυσμού σε ηλικία των 50 ετών. Τα τελευταία έτη πολλές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση της *Hp* λοίμωξης με την αιτιοπαθογένεια κλινικών καταστάσεων εκτός του στομάχου (εξωγαστρικές εκδηλώσεις). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, όπως φαίνεται και από το πλήθος των δημοσιεύσεων, συγκεντρώνει η συσχέτιση της *Hp* λοίμωξης με αιματολογικά νοσήματα και κυρίως την Ιδιοπαθή Θρομβοπενική Πορφύρα (ΙΘΠ) και την ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία. Άλλες αιματολογικές παθήσεις μόνο με πολύ περιορισμένο αριθμό μελετών έχουν συσχετισθεί με την *Hp* λοίμωξη.

Η ΙΘΠ ή αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα είναι μια αυτοάνοση διαταραχή στην οποία αυτοαντισώματα συνδέονται στην επιφάνεια αιμοπεταλίων, γεγονός που οδηγεί στην καταστροφή τους. Χαρακτηρίζεται λοιπόν από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ενώ οι υπόλοιπες κυτταρικές σειρές του περιφερικού αίματος και ο μυελός των οστών έχουν φυσιολογικά ευρήματα και δεν υπάρχουν άλλες καταστάσεις οι οποίες προκαλούν θρομβοπενία. Χαρακτηρίζεται κλινικά από αιμορραγικές εκδηλώσεις που μπορεί να είναι ήπιες από το δέρμα και τους βλεννογόνους έως και σοβαρού βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία από άλλα όργανα που μπορεί να επιφέρει και το θάνατο. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως η θρομβοπενία στο περιφερικό αίμα είναι ασυμπτωματική και η διάγνωση γίνεται τυχαία σε έναν εργαστηριακό έλεγχο. Η

συχνότητά της εκτιμάται στα παιδιά σε 5 περιπτώσεις ανά 100000 κατοίκους ανά έτος, στα οποία η κλινική εμφάνιση και πορεία είναι διαφορετική από τους ενήλικες και συνήθως καλοήθης, ενώ στους ενήλικες 2.7 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος, με αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες τις μικρότερες των 40 ετών (ο λόγος άνδρες/γυναίκες είναι 1/7). Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση ικανού αριθμού αιμοπεταλίων ώστε να προλαμβάνονται τα αιμορραγικά επεισόδια. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η σπληνεκτομή, η χορήγηση αγωνιστών του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης και το rituximab θεωρούνται θεραπείες της ανθεκτικής ΙΘΠ. Πρόσφατα, η εκρίζωση του *Hp* συστήνεται και ως θεραπεία της ΙΘΠ. Στην Ομοφωνία του Maastricht III¹ η ΙΘΠ μαζί με την ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία αποτελούν τις δύο μοναδικές εξωγαστρικές νόσους για τις οποίες συστήνεται η εκρίζωση της HP λοίμωξης ενώ η αναζήτηση του HP είναι μεταξύ των διαγνωστικών εξετάσεων πρώτης γραμμής στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με τη Διεθνή Συμφωνία Ομοφωνίας των Αιματολόγων για τη διάγνωση και θεραπεία της ΙΘΠ.²

Στην παρούσα εισήγηση θα μελετηθεί η συσχέτιση της HP λοίμωξης με τα αιματολογικά νοσήματα πέραν της σιδηροπενικής αναιμίας και πρωτίστως με την Ιδιοπαθή Θρομβοπενική Πορφύρα.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ

Η αρχική συσχέτιση μεταξύ της *Hp* λοίμωξης και της ΙΘΠ πρωτοεμφανίστηκε το 1998 όταν μια ομάδα Ιταλών περιέγραψε σημαντική αύξηση των αιμοπεταλίων σε 8 από τους 11 ασθενείς με ΙΘΠ που επέτυχαν εκρίζωση του *Hp*: η αύξηση δε αυτή των αιμοπεταλίων συνοδεύτηκε στους 6 από τους 8 ασθενείς και από εξαφάνιση των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων.³ Αντίθετα, κατοπινές μελέτες έδειξαν άλλη αποτελεσματικότητα της HP εκρίζωσης στον αριθμό των αιμοπεταλίων των ασθενών με ΙΘΠ. Τα ποσοστά μερικής και πλήρους ανταπόκρισης είναι περίπου 50% στις Ιαπωνικές και Ιταλικές μελέτες, ενώ χαμηλότερα στις μελέτες από την Γαλλία, Ισπανία και Βόρεια Αμερική. Οι περισσότερες όμως από αυτές περιελάμβαναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, ο αριθμός των αιμοπεταλίων που ορίζονταν ως ανταπόκριση διέφερε στις μελέτες, ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν συνήθως κάτω του ενός έτους, η ανταπόκριση στις προηγούμενες θεραπείες δεν ήταν πάντα γνωστή και υπήρξε μία μόνο τυχαίοποιημένη μελέτη. Επιπρόσθετα, οι μελέτες συχνά περιελάμβαναν ασθενείς με ήπια θρομβοπενία που στην κλινική πράξη δε θα ελάμβαναν θεραπεία. Για αυτούς τους λόγους ο ρόλος του *Hp* στην ΙΘΠ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Το 2007 δημοσιεύτηκε η πρώτη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που σκοπό έχει τη σύγκριση των *Hp* θετικών (με ή χωρίς εκρίζωση) με τους HP αρνητικούς ασθενείς, όσον αφορά τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΙΘΠ⁴. Η Ιταλική ομάδα συγκέντρωσε τα δεδομένα από 788 ασθενείς με ΙΘΠ από 17 μελέτες

(μία μόνο τυχαίοποιημένη⁵) και κατέληξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των αιμοπεταλίων στους ασθενείς στους οποίους επετεύχθη εκρίζωση συγκριτικά με όλες τις ομάδες ελέγχου: 40.77 (95% CI, 20.92–60.63) συγκριτικά με τους μη λαμβάνοντες θεραπεία, 52.16 (95% CI, 34.26–70.05) συγκριτικά με τους ασθενείς που απέτυχαν εκρίζωση και 46.35 (95% CI, 27.79–64.91) συγκριτικά με τους *Hp* αρνητικούς ασθενείς. Επίσης μετά από περαιτέρω στατιστική ανάλυση κατέδειξαν ότι οι ασθενείς HP θετικοί που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης (ανεξαρτήτως αποτελέσματος αυτής) παρουσίασαν αύξηση των αιμοπεταλίων συγκριτικά με τους *Hp* θετικούς που δεν έλαβαν θεραπεία [33.95 (95% CI, 20.48–47.42)].

Δύο έτη αργότερα ο Stasi *et al* δημοσίευσαν μια μετα-ανάλυση 25 μελετών με 1555 ασθενείς από τους οποίους στους 696 ασθενείς ήταν δυνατό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.⁶ Όσον αφορά την επίπτωση της *Hp* λοίμωξης στους ΙΘΠ ασθενείς, οι συγγραφείς κατέληξαν, όπως και στη μετα-ανάλυση του Franchini,⁴ ότι αυτή δε διαφέρει από το γενικό πληθυσμό και είναι υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, αυξάνει με την ηλικία και δε διαφέρει στα δύο φύλα. Η αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης στην αύξηση των αιμοπεταλίων επετεύχθη στο 50% περίπου των ασθενών με ΙΘΠ. Σημειώνεται ότι από 41 *Hp* αρνητικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης ουδείς παρουσίασε αύξηση των αιμοπεταλίων, γεγονός που συσχετίζει την αύξηση των αιμοπεταλίων με την εκρίζωση του HP και όχι με την εκρίζωση *per se*. Οι συγγραφείς σημειώνουν - ως αδυναμίες της μετα-ανάλυσης - ότι η πλειονότητα των μελετών ήταν από την Ιαπωνία, το διάστημα παρακολούθησης ήταν σύντομο αλλά τουλάχιστον 4 μήνες και ότι μεγάλο μέρος των ασθενών είχαν λάβει ή λάμβαναν παράλληλα και ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Το ίδιο έτος ο Arnold *et al*, με μία μετα-ανάλυση αποκλειστικά των μελετών που είχαν και ομάδα ελέγχου με HP αρνητικούς ασθενείς, θέλησε να προσεγγίσει το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας εκρίζωσης στα αιμοπετάλια, ανεξαρτήτως HP λοίμωξης.⁷ Προσπάθησε να αντικρούσει την υπόθεση ότι η κλαριθρομυκίνη, που αποτελεί μέρος της εκρίζωσης του *Hp*, λόγω της ανοσορρυθμιστικής της δράσης αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών και έτσι δρα στην ΙΘΠ.⁸ Αλλά και την πιθανότητα ότι τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται πιθανώς να εκρίζώνουν άλλα μικρόβια (και όχι το HP) που μπορεί να παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα αιμοπετάλια. Σε 11 μελέτες (οι 8 μελέτες από την Ιαπωνία) με 282 ασθενείς (οι 77 ασθενείς ήταν HP αρνητικοί) η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση των αιμοπεταλίων συνέβη σπάνια στους HP αρνητικούς αλλά και στους *Hp* θετικούς ασθενείς που δεν εκρίζωσαν το μικρόβιο, σε ποσοστά ανάλογα της αυτόματης υποστροφής στους αντίστοιχους πληθυσμούς. Επιβεβαίωσε λοιπόν την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης του *Hp* και όχι του σχήματος εκρίζωσης.

Στη μελέτη του Stasi,⁹ έγινε προσπάθεια να αναγνωριστούν προγνωστικοί παράγοντες της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων. Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι η μικρότερη

ηλικία (55 έναντι 60 έτη), ο υψηλότερος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων (48000 έναντι 31000/dl) και η πιο πρόσφατη έναρξη της ΙΘΠ (14 έναντι 34 μήνες) συσχετίζονταν με υψηλότερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Πρόσφατα ο Veneri et al, μελέτησε 40 ασθενείς και τους παρακολούθησε για ένα έτος.¹⁰ Κατέληξε ότι η θεραπεία σε βαριά ΙΘΠ δεν είναι αποτελεσματική, όμως η χορήγηση της σε αρχικά στάδια της νόσου, όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν είναι πολύ χαμηλός είναι ιδιαίτερα ευεργετική.

Όσον αφορά τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό του *Hp* στην ΙΘΠ δεν υπάρχει τεκμηριωμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ευεργετικότητας της θεραπείας εκρίζωσης. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες όπως η μοριακή μίμηση, η χρόνια ανοσολογική διέγερση από το *Hp*, η συσσώρευση αιμοπεταλίων¹¹ και οι ανοσορρυθμιστικές δράσεις των μακρολιδών.⁸ Επιπλέον, πιο πρόσφατα, ερευνητές πρότειναν την επαγωγή της ανάδυσης αντιδραστικών B-1 κυττάρων μετά τον αποικισμό του ξενιστή με *Hp*,¹² καθώς και την αύξηση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας μαζί με τα χαμηλά επίπεδα του ανασταλτικού Fcγ υποδοχέα IIB των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος¹³. Σύμφωνα όμως με τα περισσότερα και πιο πρόσφατα δεδομένα ως πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της ανοσοσφαιρίνης IgG που συνδέεται με τα αιμοπετάλια και της κυτταροτοξίνης του *Hp* που συνδέεται με τη πρωτεΐνη το γονιδίου A (CagA). Στη μελέτη του Takahashi et al, που συμπεριλάμβανε 20 Ιάπωνες ασθενείς με ΙΘΠ διαπιστώθηκε μείωση της ανοσοσφαιρίνης IgG που συνδέεται με τα αιμοπετάλια μετά την αγωγή εκρίζωσης, καθώς και ύπαρξη μοριακού μιμητισμού (διασταυρούμενη αντίδραση) μεταξύ της ανοσοσφαιρίνης IgG και της πρωτεΐνης CagA.¹⁴ Ο Franceschi et al διαπίστωσε ότι υπάρχει μια χρονική ταύτιση μεταξύ της εξαφάνισης των CagA αντισωμάτων του ορού και της ύφεσης της ΙΘΠ.¹⁵ Πρόσφατα, Ιταλική μελέτη έδειξε πως η ομάδα ασθενών με ΙΘΠ που ανταποκρίθηκε ήταν καθόλα όμοια με αυτή που δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία εκρίζωσης πέραν της παρουσίας anti-CagA αντισωμάτων (83% και 12.5% αντίστοιχα, $p=0.026$).¹⁶

Η υπόθεση της διασταυρούμενης αντίδρασης εξηγεί και τα διαφορετικά αποτελέσματα της θεραπείας εκρίζωσης στις διάφορες χώρες αφού τα Cag-A θετικά στελέχη είναι συχνότερα στην Ιαπωνία από ότι στη Βόρεια Αμερική.¹⁷ Γενετικοί παράγοντες του ξενιστή (όπως HLA class II) μπορεί επίσης να συμμετέχουν σε αυτό το φαινόμενο.¹⁸

Παρά το πλήθος των δημοσιεύσεων, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης του *Hp* στην ΙΘΠ δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί. Η πλήρης ανταπόκριση (αιμοπετάλια $>10^9/L$) είναι περιορισμένη τόσο στους HP θετικούς όσο και στους *Hp* αρνητικούς ασθενείς μετά από θεραπεία εκρίζωσης (35% και 11.1% αντίστοιχα), γεγονός που βεβαιώνει το ευεργετικό αποτέλεσμα αλλά όχι και την αναστροφή της αυτοάνοσου διαδικασίας.⁷ Το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών είναι περιορισμένο αν και πρόσφατα ο Kikuchi et al, μελέτησε 11 ασθενείς 8 έτη μετά από την εκρίζωση του *Hp* και όλοι βρέσκονταν σε πλήρη ύφεση της ΙΘΠ.¹⁹ Αντίθετα,

προοπτική μελέτη από την Ιαπωνία 30 ασθενών με διάστημα παρακολούθησης 7έτη ανέδειξε ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας εκρίζωσης είναι βραχυπρόθεσμο στους μισούς ασθενείς με ΙΘΠ.²⁰ Και τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ποσοστά ανταπόκρισης ποικίλλουν στις διάφορες χώρες, με τα υψηλότερα στην Ιαπωνία (62%) και Ιταλία (63%) και τα χαμηλότερα στη Βόρεια Αμερική (7%). Τυχαίοποιημένες μελέτες, ευρύτερης γεωγραφικής κατανομής θα επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης του *Hp* στους ασθενείς με ΙΘΠ και θα καθορίσουν τη διάρκεια αυτής. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η θεραπεία εκρίζωσης, απλή και χαμηλής τοξικότητας, πρέπει να χορηγείται μόνο στους *Hp* θετικούς ασθενείς με ΙΘΠ. Χώρες όπως η Ιαπωνία, με υψηλή συχνότητα *Hp* δικαιολογούν πλήρως την αναζήτηση του μικροβίου ως εξέταση ρουτίνας αλλά και άλλες χώρες με χαμηλότερη συχνότητα μπορούν να ωφεληθούν (έστω και μικρός αριθμός ασθενών) λόγω του χαμηλού κόστους της ανίχνευσης *Hp*.

ΆΛΛΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Πέραν της θρομβοπενίας στα πλαίσια ΙΘΠ, μόλις προ έτους ο Matsukawa et al, παρατήρησε σημαντική μείωση στον **αριθμό των αιμοπεταλίων** σε ασθενείς *HP* θετικούς (χωρίς ΙΘΠ) 8 εβδομάδες μετά από επιτυχή εκρίζωση.²¹ Οι συγγραφείς μελέτησαν 294 ασθενείς, 243 εκ των οποίων έλαβαν με επιτυχία θεραπεία εκρίζωσης και τους παρακολούθησαν για 3 τουλάχιστον έτη. Παρατήρησαν ότι η θεραπεία εκρίζωσης μείωσε τα επίπεδα των αιμοπεταλίων περί $2 \times 10^9/L$. Αντίθετα, σε αιγυπτιακή μελέτη 115 ασθενών, παρατηρήθηκε αύξηση των αιμοπεταλίων 2 εβδομάδες μετά από επιτυχή εκρίζωση αλλά ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων σημαντικά μειώθηκε.²² Σε παιδιατρικό πληθυσμό ο Gursel et al υποστήριξε ότι η λοίμωξη με *Hp* προκαλεί δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων η οποία και αναστρέφεται μετά από επιτυχή εκρίζωση.²³ Αυξημένη συχνότητα της *Hp* λοίμωξης έχει πρόσφατα παρατηρηθεί σε έλληνες ασθενείς με **μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα**.²⁴ Μελετήθηκαν 73 ασθενείς και 40 άτομα στην ομάδα ελέγχου. Η συχνότητα *Hp* λοίμωξης ήταν συχνότερη στην ομάδα των ασθενών τόσο με ορολογικές μεθόδους (75.3%, $p=0.000$), όσο με INFAI (57.69%), CLO (60.71%) και τέλος με ιστολογική επιβεβαίωση (80.36%, $p=0/001$). Ωστόσο δεν αποδεικνύεται αιτιολογική συσχέτιση. Τέλος ο Matsukawa et al, περιέγραψαν ασθενή *HP* θετικό με ατροφική γαστρίτιδα που παρουσίασε σημαντική αύξηση της **IgE και των ηωσινοφίλων** μετά από επιτυχή εκρίζωση.²⁵ Πρόσφατη μελέτη αναφέρει αρνητική συσχέτιση του *Hp* με την ιστολογική βαρύτητα **νόσου μοσχέυματος κατά του ξενιστή** σε αναδρομική μελέτη 338 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού.²⁶

Περιορισμένος αριθμός μελετών έχει συσχετίσει την *Hp* λοίμωξη με την **μονοκλωνική γαμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (ΜΓΑΣ)**. Πρόκειται για αιματολογικό νόσημα συχνότερο στις μεγαλύτερες ηλικίες με πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής

1% ανά έτος. Αρχικά σε μια αναδρομική μελέτη 69 ασθενών με ΜΓΑΣ, ευρέθη ότι η θεραπεία εκρίζωσης του HP προκαλεί αναστροφή της νόσου με φυσιολογική ηλεκτροφόρηση στο 28% των ασθενών²⁷ ενώ αντίθετα ο Rajkumar et al δεν επιβεβαίωσε αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.²⁸ Σε μελέτη από την Ελλάδα με 120 ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή ουδετεροπενία, 8 εκ των οποίων και με ΜΓΑΣ, και με ομάδα ελέγχου, δεν ευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στη συχνότητα του HP όσο και στο αποτέλεσμα της θεραπείας εκρίζωσης.²⁹ Τέλος σε μία προοπτική μελέτη από την Ισπανία δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών σε 30 ασθενείς με ΜΓΑΣ.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
2. Drew Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.
3. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
4. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:237-246.
5. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1265–1270.
6. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009 113: 1231-1240.
7. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94:850-856.
8. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ;292:156-163.
9. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005;118:414-419.
10. Veneri D, Bonani A, Franchini M, et al. Idiopathic thrombocytopenia and *Helicobacter pylori* infection: platelet count increase and early eradication therapy. *Blood Transfus.* 2011;9:340-342.
11. Byrne MF, Kerrogan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846–1854.
12. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via

- activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006;74:248-256.
13. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008;118:2939-2949.
 14. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-96.
 15. Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, et al. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2004;140:766-767.
 16. Scandellari R, Allemand E, Vettore S, et al. Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:108-113.
 17. Perez-Perez GI, Bhat N, Gaensbauer J, et al. Country-specific constancy by age in cagA+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997;72:453-456.
 18. Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori* infection and HLA class II alleles. *Blood* 2002;100:1926-1927.
 19. Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, et al. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets* 2011;22:59-62.
 20. Tsumoto C, Tominaga K, Okazaki H, et al. Long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 7-year follow-up prospective study. *Ann Hematol* 2009;88:789-793.
 21. Matsukawa Y, Iwamoto M, Kato K, et al. Long term changes in platelet counts after *H. pylori* eradication in non-ITP patients. *Platelets* 2010;21:628-31.
 22. Allam MA, El-Shafie AM, Elwan AM, et al. Haematological side effect of *Helicobacter pylori* eradication. *J Egypt Soc Parasitol* 2010;40:583-590.
 23. Gursel O, Atay AA, Kurekci AE, et al. Platelet aggregation in children with *Helicobacter pylori* infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:637-642.
 24. Diamantidis MD, Ioannidou-Papagiannaki E, Kountouras J, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Greek patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 2010;124:141-149.
 25. Matsukawa Y, Gon Y, Hemmi A, et al. Increases in nonspecific immunoglobulin E and eosinophils after *H. pylori* eradication. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4:41-45.
 26. Velasco Guardado A, Lopez-Corral L, Pirez-Simon JA, et al. *Helicobacter pylori* infection and graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:765-769.
 27. Malik AA, Ganti AK, Potti A, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1371-1374.
 28. Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, et al. *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002;119:706-708.
 29. Papadaki HA, Pontikoglou C, Stavroulaki E, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Ann Hematol* 2005;84:317-320.

30. Soler JA, Góell M, Briculli M, et al. *H. pylori* eradication does not reduce paraprotein levels in monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS): a prospective cohort study. *Ann Hematol* 2009;88:769-773.