

Δερματολογικές και ατοπικές εκδηλώσεις

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

Λόγω της χρονιότητας και της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης και επομένως και της φλεγμονώδους τοπικής αντίδρασης και της συστηματικής ανοσολογικής διέγερσης του οργανισμού, έχει επιχειρηθεί από πολλούς η σύνδεση της λοίμωξης με διάφορα εξωγαστρικά νοσήματα, των οποίων η αιτιολογία είναι άγνωστη ή τουλάχιστον μη επαρκώς τεκμηριωμένη. Τέτοια νοσήματα είναι η στεφανιαία νόσος, η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση, η ροδόχρους ακμή, το πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud, η άτυπη ιδιοπαθής κεφαλαλγία, η ιδιοπαθής σιδηροπενική αναιμία, η αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, το σύνδρομο του αιφνιδίου θανάτου των νηπίων, η καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη στα παιδιά, τα μη γαστρικά τύπου MALT λεμφώματα, ρευματολογικά νοσήματα, νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων, κ.ά. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται, χωρίς όμως τεκμηρίωση και με αμφιλεγόμενα ευρήματα, για την πρόκληση των εξωγαστρικών εκδηλώσεων διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους. Στους άμεσους συμπεριλαμβάνονται η επίδραση του λοιμώδους παράγοντα στα τοιχώματα των αγγείων (κάκωση του ενδοθηλίου ή δυσλειτουργία λόγω των κυκλοφορούντων ενδοτοξινών), η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και η τοπική φλεγμονή. Στους έμμεσους, που είναι και οι συχνότεροι, συμπεριλαμβάνονται η παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής (φλεγμονώδης, πηκτική και αθηρωματογόνος δράση), οι μεταβολές των παραγόντων κινδύνου (π.χ. λιπιδίων ορού, πηκτικότητας, οξειδωτικών μετα-

βολιτών, ομοκυστείνης), τα διασταυρούμενα αντισώματα, η δυσασπορρόφηση διατροφικών παραγόντων και βιταμινών, καθώς και μεταβολικοί παράγοντες (υπερπαραγωγή αμμωνίας).^{1,2}

Λοίμωξη *H. pylori* και νοσήματα του δέρματος

Μεταξύ των νοσημάτων του δέρματος που έχουν συνδεθεί με την *H. pylori* λοίμωξη είναι η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση, το κληρονομικό ή/και το επίκτητο αγγειοοίδημα, η ροδόχρους ακμή, η ατοπική δερματίτιδα, η οζώδης κνήφη, η γυροειδής αλωπεκία, η πορφύρα Schoenlein-Henoch, το σύνδρομο Sweet και η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται αναφέρονται στην αύξηση της γαστρικής αγγειακής διαπερατότητας που εμφανίζεται στην *H. pylori* λοίμωξη και που έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη έκθεση του ξενιστή-πάσχοντα στα αλλεργιογόνα του πεπτικού σωλήνα. Στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας συμμετέχει και η ανοσολογική διέγερση που προκαλούν ουσίες-μεσολαβητές της χρόνιας φλεγμονής, δημιουργώντας μια μη ειδική αύξηση της ευαισθησίας του υποδόριου αγγειακού δικτύου σε ουσίες που αυξάνουν την αγγειοδιαπερατότητα.

Η πιθανότητα ότι οι ασθενείς με χρόνια κνίδωση αναπτύσσουν ειδικά IgE αντισώματα έναντι του *H. pylori* είναι ένας πολύ ελκτικός μηχανισμός, αλλά χρειάζεται τεκμηρίωση.³⁻⁵

Χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση

Από την ανάλυση των διαφόρων μελετών προκύπτουν ποικίλα αποτελέσματα.

Σε μια μελέτη⁶ σε 42 ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, *H. pylori* λοίμωξη με δοκιμασία αναπνοής με ουρία σημασμένη με ¹³C ανιχνεύθηκε στο 55%. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης για 7 ημέρες με amoxicillin 500 mg x 3, clarithromycin 250 mg x 3 και lansoprazole 30 mg x 2. Έξι εβδομάδες μετά διαπιστώθηκε ότι το 88% των ασθενών αυτών είχε εκριζώσει το ελικοβακτηρίδιο. Σε όλους τους ασθενείς αυτούς η κνίδωση είχε πλήρη ή τουλάχιστον μερική ύφεση.

Στη μελέτη αυτή καθώς και σε άλλες μελέτες με παρόμοια ευρήματα,⁷⁻¹⁰ η αυξημένη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης που αναφέρεται αμφισβητείται, αφού δεν διαφέρει σημαντικά από τη συχνότητα του γενικού πληθυσμού των χωρών αυτών. Στην παραπάνω μελέτη επιπλέον δεν υπήρχαν μάρτυρες (ασθενείς δηλαδή με κνίδωση που δεν έλαβαν αγωγή εκρίζωσης) για να υπάρχουν συγκριτικά αποτελέσματα και επιπλέον οι ασθενείς γνώριζαν για τη θεραπεία και επομένως μπορεί να μην ήσαν αντικειμενικοί στην καταγραφή των συ-

μπτωμάτων της κνίδωσής τους. Συνεπώς τα ευρήματα αυτά δεν είναι τεκμηριωμένα.¹¹

Σε μια άλλη πολύ καλά σχεδιασμένη μελέτη¹² συμμετείχαν 125 ασθενείς με χρόνια κνίδωση. Όλοι ελέγχθηκαν για ύπαρξη *H. pylori* λοίμωξης με ELISA assay και δοκιμασία αναπνοής με ουρία σημασμένη με ¹³C και στους 78 (62%) διαπιστώθηκε *H. pylori* λοίμωξη. Από τους 78 αυτούς *H. pylori* (+) ασθενείς οι 31 έλαβαν αγωγή εκρίζωσης για 7 ημέρες (omeprazole 20 mg x 2, clarithromycin 250 mg x 3, metronidazole 250 mg x 2), με τεκμηριωμένη εκρίζωση στους 29. Οι 34 χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. 13 αποσύρθηκαν από τη μελέτη. 25 ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και αρνητικό έλεγχο για *H. pylori* λοίμωξη έλαβαν αγωγή εκρίζωσης με το ίδιο θεραπευτικό σχήμα. 46 αιμοδότες χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες για την παρουσία *H. pylori* λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό. Τρεις ασθενείς από την ομάδα *H. pylori* (+) που έλαβε αγωγή εκρίζωσης, είχε πλήρη ύφεση της κνίδωσης 12 μήνες μετά, σε σύγκριση με έναν της ομάδας *H. pylori* (+) που δεν έλαβε αγωγή εκρίζωσης. Στο γενικό πληθυσμό το ποσοστό των *H. pylori* (+) ατόμων ήταν 43%. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μια υψηλή συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης στους ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, αλλά η αγωγή εκρίζωσης δεν φάνηκε να την επηρεάζει. Νεώτερες μελέτες είτε πιθανολογούν κάποιο ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού,^{13,14} είτε δεν βρίσκουν σύνδεση.^{15,16}

Ροδόχρους ακμή

Η ροδόχρους ακμή είναι μια συχνή χρόνια φλεγμονώδης δερματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Για την αντιμετώπισή της συχνά γίνεται τοπική και συστηματική χρήση αντιβιοτικών, ιδιαίτερα μετρονιδαζόλης και τετρακυκλίνης. Υπάρχουν μελέτες που έχουν συνδέσει την *H. pylori* λοίμωξη με τη ροδόχρους ακμή και για τη θεραπευτική της αντιμετώπιση προτείνεται η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου (θεραπεία βέβαια που περιέχει αντιβιοτικά). Υπάρχουν βέβαια και άλλες μελέτες που δεν έχουν βρει καμία συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων. Συγκεκριμένα:

Σε μια μελέτη¹⁷ το 1992 αντισώματα έναντι του ελικοβακτηριδίου βρέθηκαν σε 19 από τους 20 ασθενείς (ποσοστό 95%). Σε μια άλλη μελέτη¹⁸ το 1994 σε 31 ασθενείς με ροδόχρους ακμή *H. pylori* βρέθηκε στο 84% των βιοψιών του στομάχου. Έτσι το 1996 προτείνεται¹⁹ η αγωγή εκρίζωσης σαν θεραπεία της ροδόχρους ακμής. Το 1999 σε καλά σχεδιασμένη μελέτη από την Πολωνία²⁰ σε 60 ασθενείς με ροδόχρους ακμή και σε 60 υγιείς μάρτυρες βρέθηκε ότι: Η ροδόχρους ακμή συνοδεύεται με πολλά συμπτώματα από το πεπτικό και κυρίως με ιστολογικά επιβεβαιωμένη γαστρίτιδα του άντρου. Το ποσοστό των αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου ήταν 88% στους

ασθενείς (67% cagA) και 65% στους μάρτυρες (32% cagA). Υπήρχαν αυξημένα επίπεδα TNFα και IL-8 στον ορό των ασθενών. Με την αγωγή εκρίζωσης (omeprazole, clarithromycin, metronidazole) υπήρχε σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων της ακμής και της ιστολογικής και βιοχημικής δραστηριότητας της γαστρίτιδας. Συμπεραίνεται ότι η ροδόχρους ακμή είναι μια σημαντική εξωγαστρική εκδήλωση της *H. pylori* λοίμωξης που προκαλείται προφανώς από τις κυτταροτοξίνες και του ελικοβακτηριδίου και της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Από την άλλη πλευρά: Σε μια καλά τεκμηριωμένη μελέτη²¹ σε 45 ασθενείς με ροδόχρους ακμή, αντισώματα ανευρέθησαν στο 26,7% των ασθενών, ενώ σε 43 υγιείς μάρτυρες το ποσοστό αυτό ήταν 34,9%. Η διαφορά αυτή είναι μη στατιστικά σημαντική. Στους ασθενείς όμως με ροδόχρους ακμή τα συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό ήσαν σημαντικά συχνότερα από τους υγιείς μάρτυρες. Παρόμοια αποτελέσματα που δεν συσχετίζουν *H. pylori* λοίμωξη και ροδόχρους ακμή υποστηρίζονται και από άλλη μελέτη,²² όπου σε 94 ασθενείς το ποσοστό αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου ήταν 49%, ενώ σε 32 ασθενείς με δερματίτιδα 3%. Το 2000 σε μελέτη που προέρχεται από την Κορέα²³ σε 50 ασθενείς το ποσοστό των αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου ήταν 84%, ενώ σε 50 υγιείς μάρτυρες 78%, διαφορά που δεν είναι στατιστικά σημαντική. Η θεραπευτική ανταπόκριση στην επιτυχή αγωγή εκρίζωσης με τριπλό σχήμα 2 εβδομάδων (omeprazole, clarithromycin, amoxicillin) δεν ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική, πλην μιας παροδικής ύφεσης.

Γυροειδής αλωπεκία

Σε μια μελέτη από την Ιταλία σε 68 ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία αναφέρονται υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στις γυναίκες (57% έναντι 35%) και στους μικρότερους των 29 ετών (48,8% έναντι 25,5%). Σαν πιθανός μηχανισμός προτείνεται η διασταυρούμενη αντίδραση.²⁴

Ψωρίαση και λειχήνας

Σε μια μελέτη από την Ισπανία²⁵ σε 145 ασθενείς (84 με ψωρίαση και 61 με λειχήνα) έγινε ανίχνευση της *H. pylori* λοίμωξης με δοκιμασία ουρίας σημασμένης με ¹³C, χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin για 1 εβδομάδα) και έγινε επανεκτίμηση των νοσημάτων αυτών τουλάχιστον 1 χρόνο μετά.

Ψωρίαση: 62 ασθενείς (73,8%) είχαν *H. pylori* λοίμωξη. Σε 10 ασθενείς χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης με επιτυχή έκβαση στους 8. Κανένας από τους 10 δεν είχε ύφεση.

Λειχήνας: Σε 15 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης με επιτυχή έκβαση στους 10. Στους 3 παρατηρήθηκε ύφεση, στους 4 καμία μεταβολή και στους 3 επιδείνωση.

Σε μια άλλη μελέτη²⁶ σε 33 ασθενείς με ψωρίαση αντισώματα έναντι του ελικοβακτηριδίου βρέθηκαν στο 27%. Σε 3 ασθενείς χορηγήθηκε αγωγή εκρίζωσης χωρίς βελτίωση.

Οζώδης κνήφη

Σε μια μελέτη²⁷ σε 42 ασθενείς με οζώδη κνήφη, *H. pylori* λοίμωξη ανιχνεύθηκε στους 40 (95%) με επιτυχή αγωγή εκρίζωσης στους 39. Στους 39 αυτούς ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική κλινική και ιστολογική ύφεση της κνήφης. Συμπεραίνεται ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την αγγειίτιδα που προκαλεί, τουλάχιστον συμμετέχει στην εκδήλωση της νόσου και ότι η ύφεση οφείλεται στην εκρίζωσή του.

Πορφύρα Schoenlein-Henoch και Σύνδρομο Sweet

Περιγράφονται σαν σπάνια ενδιαφέροντα περιστατικά, όπου η αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου είχε σαν αποτέλεσμα ύφεση της βασικής νόσου²⁸⁻³¹.

Ατοπική δερματίτιδα

Μια θετική συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και της τροφικής αλλεργίας που εμφανίζεται με συμπτώματα από το πεπτικό έχει πρόσφατα περιγραφεί.³² Συγκεκριμένα: Σε 30 παιδιά με ατοπική δερματίτιδα, σαν τη μόνη εκδήλωση τροφικής αλλεργίας, προσδιορίστηκαν οι τίτλοι αντι-*H. pylori* IgG και αντι-cagA IgG αντισωμάτων (ομάδα Α). Τα ίδια αντισώματα προσδιορίστηκαν επίσης σε 30 παιδιά με τροφική αλλεργία και με συμπτώματα από το πεπτικό (ομάδα Β) καθώς και σε 30 παιδιά με ατοπικό άσθμα (ομάδα C). Τα αντι-*H. pylori* IgG αντισώματα ήταν στατιστικά υψηλότερα στις ομάδες Α και Β σε σύγκριση με την C, ενώ τα αντι-cagA IgG δεν διέφεραν στατιστικά σε όλες τις ομάδες. Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα περίπτωση³³ η ατοπική δερματίτιδα υφέθηκε με την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Αναλυτικά, σε κορίτσι 14 ετών με ατοπική δερματίτιδα από την ηλικία των 3 ετών, υπήρχε ενδοσκοπικά γαστρίτιδα του άντρου, ιστολογικά ηωσινοφιλική διήθηση και υψηλός τίτλος αντι-*H. pylori* IgG αντισωμάτων. Έλαβε αγωγή εκρίζωσης με επιδείνωση της δερματίτιδας τις πρώτες ημέρες και πλήρη σχεδόν ύφεση των δερματικών αλλοιώσεων κατόπιν. Μετά

την εκκρίωση διαπιστώθηκε βελτίωση της ιστολογικής εικόνας, μείωση των ηωσινοφίλων και επάνοδος στο φυσιολογικό της γαστρίνης και της αναλογίας πεψινογόνο I/II. Διαπιστώθηκε συγχρόνως με Western blot βαθμιαία μείωση των ειδικών αντι-*H. pylori* IgE αντισωμάτων. Το πρόβλημα βέβαια της ατοπίας και των μικροβιακών λοιμώξεων είναι πολύπλοκο και υπό διερεύνηση. Φαίνεται ότι η έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες που μεταδίδονται με την τροφή ή την κοπρανοστοματική οδό (μεταξύ αυτών και το ελικοβακτηρίδιο) και η διέγερση που προκαλούν στο λεμφικό σύστημα του εντέρου, έχει σαν αποτέλεσμα τη μικρότερη συχνότητα ατοπικών εκδηλώσεων αργότερα. Σε μελέτη³⁴ 240 ατοπικών νεαρών ενηλίκων και 240 μη ατοπικών μαρτύρων, υπολογίσθηκαν οι τίτλοι αντισωμάτων έναντι των *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*, ηπατίτιδας A (HAV), ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς, κυτταρομεγαλοϊού και ιού του απλού έρπητα τύπου 1 καθώς και η δερματική ευαισθησία και τα ειδικά και ολικά IgE αντισώματα. Στα ατοπικά άτομα σε σύγκριση με τους μάρτυρες οι τιμές που βρέθηκαν και ήσαν στατιστικά σημαντικές αφορούσαν το *toxoplasma gondii* (26% vs 18%), την HAV (30% vs 16%) και το *Helicobacter pylori* (18% vs 15%). Οι αλλεργικές εκδηλώσεις από το αναπνευστικό ήταν λιγότερες στα άτομα που είχαν τους μεγαλύτερους τίτλους αντισωμάτων. Δηλαδή οι κακές συνθήκες υγιεινής στη νεαρή ηλικία εμποδίζουν την εμφάνιση ατοπικών εκδηλώσεων τουλάχιστον από το αναπνευστικό σύστημα. Τα ευρήματα αυτά ενισχύει και μια άλλη μελέτη³⁵ όπου αναφέρεται ότι σε 520 παιδιά από την Gabon που είχαν μολυνθεί με *Schistosoma haematobium*, η ατοπία ήταν ελαττωμένη. Κύριο ρόλο στην προστασία αυτή φαίνεται ότι έχει η ιντερλευκίνη-10.

Ελληνική εμπειρία για την εμπλοκή του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στα δερματολογικά και στα ατοπικά νοσήματα, δημοσιευμένη τουλάχιστον, δεν υπάρχει.

Σε κριτική ανάλυση των πρόσφατων δεδομένων³⁶ οι περισσότερες μελέτες για τη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση θεωρείται ότι δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και ότι δεν υπάρχει σαφής ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αφού σε πολλούς ασθενείς επισυμβαίνει αυτόματη ύφεση. Το ίδιο συμβαίνει και στις μελέτες για τη ροδόχρου ακμή. Και εδώ δεν υπάρχει σαφής ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αφού τα αντιβιοτικά της αγωγής εκκρίωσης, χορηγούνται και για τη θεραπεία της ακμής.

Αξιόπιστες απαντήσεις στις αμφιλεγόμενες αυτές απόψεις θα δώσουν μεγαλύτερες, καλά σχεδιασμένες και τεκμηριωμένες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Fact and fiction. Dig Dis Sci 1999;44:229-36.
2. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. NonGastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. Arch Intern Med 1999;159:925-40.
3. Gasparrini A, Franceschi F, Ojetti V, De Luca A, Massari I, Candelli M, Sanz Torre E, Gabrielli M, Canducci F, Pola P, Gasparrini G. Extradigestive diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Int 1997;10(Suppl 4):27-32.
4. Rebora A, Drago F, Parodi A. May *H. pylori* be important for dermatologists? Dermatol 1995;191:6-8.
5. Wedi B, Kapp A. *H. pylori* infection and skin diseases. J Physiol Pharmacol 1999;50:753-76.
6. Di Campli C, Gasparrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, Schiavino D, Pola P, Patriarca G, Gasparrini G. Beneficial effects of *H. pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1998;43:1226-9.
7. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, Wetenberger-Treumann M, Hchzermeyer H, Otte HG, Stadler R. Association of chronic urticaria with *H. pylori*-induced antrum gastritis. Hautarzt 1996;47:106-8.
8. Tebbe B, Geilen CC, Schultzke J-D, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *H. pylori* infection and chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1996;34:685-6.
9. Schrutka-Koebel Ch, Wasilewicz-Stephani G, Gschwantler M, Horner M, Stoltz-Szots J, Weiss W. The effect of eradication therapy in *Helicobacter*-positive patients with chronic urticaria. Gastroenterology 1997;112:A283.
10. Carnevale P, Bierti L, Pigatto P, Masselis P, de Franchis R. *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. The role of eradication. Gastroenterology 1998;114:A84.
11. Howden CW. No evidence for an association between *H. pylori* and idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1999;44:485-6.
12. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. Acta Derm Venerol 1998;78:440-2.
13. Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72.
14. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. Int J Dermatol 1998;37:515-9.
15. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. Int Arch Allergy Immunol 1999;119:60-3.
16. Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. Int J Dermatol 2000;39:446-52.
17. Powell FC, Dawa MA, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients. Ir J Med Sci 1992;161S:75.
18. Rebora A, Drago F, Picciotto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. Am J Gastroenterol 1994;89:1603-4.

19. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, Filo V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment of rosacea. Arch Dermatol 1996;132:1393.
20. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielanski W, Pytko-Polonczyk J, Konturec SJ. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. J Psysiol Pharmacol 1999;50:777-86.
21. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. Am J Gastroenterol 1998;93:220-2.
22. Schneider MA, Skinner RB Jr, Rosenberg EW, Noah IW, Smith L, Zwarum A. Serologic determination of *Helicobacter pylori* in rosacea patients and controls. Clin Res 1992;40:831A.
23. Herr H, You CH. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: It may be a myth. J Corean Med Sci 2000;15:551-4.
24. Tosti A, Pretolani S, Figura N, Polini M, Cameli N, Cariani G, Miglio F, Bonvicini F, Baldini L, Gnucci E, Lucente P, Gasparrini G. *Helicobacter pylori* and skin diseases. Gastroenterol Int 1997;10(Suppl 1):37-9.
25. Dauden E, Vazquez-Carrasco MA, Penas PF, Pajares JM, Garcia-Diez A. Association of *Helicobacter pylori* infection with psoriasis and lichen planus: prevalence and effect of eradication therapy. Arch Dermatol 2000;136:1275-6.
26. Halasz CLG. *Helicobacter pylori* antibodies in patients with psoriasis. Arch Dermatol 1996; 132:95-96, 1996;132:616.
27. Neri S, Ierna D, D' Amico RA, Giarratano G, Leotta C. *Helicobacter pylori* and prurigo nodularis. Hepatogastroenterology 1999;46:2269-72.
28. Cecchi R, Torelli E. Schoenlein-Henoch purpura in association with duodenal ulcer and gastric *Helicobacter pylori* infection. J Dermatol 1998;25:482-4.
29. Mozrymas R, d' Amore ES, Montini G, Guariso G. Schoenlein-Henoch vasculitis and chronic *Helicobacter pylori* associated gastritis and duodenal ulcer: a case report. Pediatr Med Chir 1997;19:467-8.
30. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer H. Schoenlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. J Am Acta Dermatol 1995;33:876-9.
31. Kurkcuoglu N, Aksoy F. Sweet's syndrome associated with *Helicobacter pylori* infection. J Am Acad Dermatol 1997;37:123-4.
32. Corrado G, Luzzi I, Pacchiarotti C, Lucarelli S, Frediani T, Cavaliere M, Rea P, Cardi E. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:101-5.
33. Muracami K, Fujioka T, Nishizono A, Nagai J, Tokieda M, Kodama R, Kubota T, Nasu M. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 1996;31(Suppl 9):77-82.
34. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Papicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. BMJ 2000;320:412-7.

35. van de Biggelaar AHJ, van Ree R, Rodriguez LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356:1723-7.
36. Danesh J, Gasparrini A, Cremonini F, Gasparrini G. *Helicobacter pylori* infection and extradigestive diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16(Suppl 1):S52-S55.