

RELAȚIA ÎNTRE INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ȘI PATOLOGIA CUTANATĂ

RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND CUTANEOUS PATHOLOGY

LUCIA DINU*, ILINCA NICOLAE**, MARIA GRIGORE**, ALICE RUSU**, CECILIA THOMESCU**,
D. J. DIACONU**, SIMONA ROXANA GEORGESCU**

Rezumat

În ultimii ani, numeroase studii au evidențiat asocierea infecției cu *Helicobacter Pylori* cu o serie de manifestări cutanate. Pornind de la aceste constatări, autorii au analizat existența unei posibile asocieri între infecția cu *Helicobacter Pylori* și urticaria cronică idiopatică, psoriazis, alopecia areata, lichen plan, rozacee, dermatită atopică, prurigo nodular. Datele furnizate de acest studiu caz-control demonstrează că, deși prezența bacteriei contribuie la agravarea simptomatologiei, infecția cu *Helicobacter Pylori* nu poate fi incriminată ca factor de risc în apariția manifestărilor cutanate enunțate anterior.

Seroprevalența infecției cu *Helicobacter Pylori* a fost mai mare la pacienții cu afecțiuni dermatologice față de control, însă rezultatele studiului nu au avut semnificație statistică. Simptomatologia dermatologică a fost mai accentuată la pacienții prezentând infecție cu *Helicobacter Pylori* față de cei fără infecție cu *Helicobacter Pylori*.

Sunt necesare studii suplimentare care să lămurească rolul eradicării *Helicobacter Pylori* în terapia dermatologică.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, infecție, urticaria cronică idiopatică, rozacee, dermatita atopică, alopecia areata.

Intrat în redacție: 8.11.2012

Acceptat: 10.11.2012

Summary

In recent years many studies have shown a relationship between *Helicobacter Pylori* (HP) infection and a range of skin conditions. Based on this findings, the authors have analyzed a possible association between HP infection with chronic idiopathic urticaria, psoriasis, alopecia areata, lichen planus, rosacea, atopic dermatitis and nodular prurigo.

The results of this case-control study show, that although this bacteria contribute to worsening symptoms, HP infection may not be incriminated as a risk factor for developing these skin diseases.

HP seroprevalence in patients with skin diseases, was higher than in control group, but the results in this study haven't had a statistical significance.

The dermatologic symptoms were more pronounced in HP infected patients than those without HP infection.

Further studies are necessary to establish the role of HP eradication in dermatologic therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, infection, chronic idiopathic urticaria, rosacea, atopic dermatitis, alopecia areata.

Received: 8.11.2012

Accepted: 10.11.2012

Introducere

Helicobacter Pylori este un bacil spiralat gram negativ, descoperit în anul 1982 de către 2 cercetători australieni J. Robin Warren și Barry

Introduction

Helicobacter Pylori (HP) is a spiral gram-negative bacillus, discovered in 1982 by two Australian scientists Robin Warren and Barry J.

* Clinica Medlife București.
Medlife Clinic Bucharest.

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș”, Clinica Dermatologie, București.
Clinical Hospital of Infections and Tropical Digeastes „Prof Dr. Victor Babeș”, Department of Dermato-Venerology Bucharest.

Marshall. Pentru această descoperire cei doi au primit Premiul Nobel pentru Medicină,^{1,2} demonstrând după cercetări îndelungate, că infecția cu *Helicobacter Pylori* are un rol major în dezvoltarea gastritei cronice, a ulcerului peptic,^{1,3} a adenocarcinomului^{2,4} și a limfomului gastric.⁵

În 1994 Agenția pentru Studiul Cancerului, subordonată Organizației Mondiale a Sănătății, a stabilit că *Helicobacter Pylori* constituie un carcinogen clasa-I pentru cancerul de stomac.⁶

Helicobacter Pylori este unul dintre cei mai frecvenți agenți patogeni care afectează omul, infectând aproximativ 50% din populație. Infecția are o incidență mai mare în țările în curs de dezvoltare, față de țările dezvoltate, probabil din cauza condițiilor sanitare precare.⁷ Apariția infecției depinde de virulența bacilului, factori ce țin de gazdă și factori de mediu.⁸

Incidența infecției crește odată cu vârsta. Infecția este dobândită de obicei în copilărie și, dacă nu este tratată, poate persista indefinit. Reinfecțiile sunt frecvente în zonele cu o prevalență crescută.^{7,9} Infecția cu *Helicobacter Pylori* apare prin ingestia orală a acestuia, în majoritatea cazurilor fiind transmisă în familie prin intermediul salivei, apei, alimentelor (legume, fructe proaspete) contaminate cu materii fecale umane și animale care conțin această bacterie. ADN-ul *Helicobacter Pylori* a fost identificat în sursele de apă, iar pisicile pot fi purtătoare ale infecției.

Inițial cercetările care au vizat *Helicobacter Pylori*, s-au focusat pe complicațiile gastrice generate de acest bacil. Se estimează că 99% dintre ulcerele duodenale, 60% dintre ulcerele gastrice și 80% dintre cancerul gastric se asociază cu infecția cu *Helicobacter pylori*. Conform evaluărilor, 10-20% dintre cei infectați vor dezvolta la un moment dat ulcer gastric sau duodenal și 1% vor dezvolta cancer gastric secundar infecției. Se consideră că infecția cu *Helicobacter Pylori* crește de 6 ori riscul de a dezvolta cancer gastric.¹⁰

Cercetările efectuate de-a lungul timpului, au adus în discuție un posibil rol al *Helicobacter Pylori* în afecțiuni extradigestive.

Obiectiv

Datele furnizate de numeroase studii, care au evidențiat asocierea infecției cu *Helicobacter Pylori* cu o serie de manifestări cutanate, au

Marshall. For this discovery they received the Nobel Prize for Medicine.^{1,2} after extensive research demonstrating that infection with *Helicobacter Pylori* plays a major role in the development of chronic gastritis, peptic ulcer,^{1,3} adenocarcinoma^{2,4} and gastric lymphoma.⁵

In 1994 the International Agency for Cancer Study subordinated to the World Health Organization designate *Helicobacter Pylori* as a class-I carcinogen for cancer stomach.

Helicobacter Pylori is one of the most common pathogens affecting humans, infecting approximately 50% of the world's population. Infection has a higher incidence in developing countries compared to developed countries, probably because of poor sanitary conditions.⁷ The outcome of the infection depends on bacterial virulence, factors related to the host and environmental factors.⁸

The incidence of infection increases with age. Infection is usually acquired in childhood and if not treated, may persist indefinitely. Reinfections are common in areas with a high prevalence.^{7,9} *Helicobacter Pylori* infection occurs by oral ingestion of it, in most cases transmitted in the family through saliva, water, food (vegetables, fresh fruit) contaminated with human and animal feces containing the bacteria. *Helicobacter DNA* was detected in water sources and cats can be carriers of infection.

Initial research on *Helicobacter Pylori*, have focused on gastric complications caused by this bacillus. It is estimated that 99% of duodenal ulcers, 60% of gastric ulcers and 80% of gastric cancer are associated with *Helicobacter Pylori* infection. According to assessments, 10-20% of those infected will experience gastric or duodenal ulcer and 1% will experience gastric cancer due to infection. It is estimated that infection with *Helicobacter Pylori* increases the risk of gastric cancer by 6 times.¹⁰

Over time research have analyzed a possible role of *Helicobacter Pylori* in extradigestive disease.

Objective

Numerous studies that have reported the association of *Helicobacter Pylori* infection with a range of skin disease, demonstrated that the biological effects caused by this bacterium are

demonstrat că efectele biologice determinate de prezența bacteriei sunt atât locale cât și sistemice și influențează cursul altor boli. În acest scop, autorii și-au propus să analizeze existența unei posibile asocieri între infecția cu *Helicobacter Pylori* și unele afecțiuni dermatologice.

Material. Metodă

Am efectuat un studiu observațional caz-control, care a cuprins pacienți cu urticarie cronică idiopatică (UCI) (79 cazuri, din care 55 femei, 24 bărbați, cu vârsta de $36,1 \pm 17,4$ ani), psoriazis (58 cazuri, din care 21 femei, 27 bărbați, cu vârsta de $43,2 \pm 15,3$ ani), alopecia areata (102 cazuri din care 69 femei, 33 bărbați, cu vârsta $28 \pm 13,5$ ani), lichen plan (42 cazuri, din care 23 femei, 19 bărbați, cu vârsta $34 \pm 16,9$ ani), rozacee (56 cazuri, din care 42 femei, 14 bărbați, cu vârsta $41 \pm 18,2$ ani), dermatită atopică, (63 cazuri, din care 41 femei, 22 bărbați, cu vârsta $32 \pm 16,4$ ani), prurigo nodular (60 cazuri, din care 43 femei, 17 bărbați, cu vârsta $49 \pm 18,3$ ani). Lotul martor a fost constituit din 91 participanți. Pentru lotul martor au fost selectați voluntari asimptomatici, fără a prezenta patologie cutanată sau sistemică cunoscută. Studiul a fost efectuat în perioada decembrie 2008 - decembrie 2012, pacienții fiind monitorizați în cadrul Clinicii de Dermato-Venerologie a Spitalului Victor Babeș din București.

La intrarea în studiu, toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere clinic și paraclinic, efectuându-se hemograma completă, probele inflamatorii (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen), teste hepatice, renale și tiroidiene. De asemenea s-au efectuat teste de screening pentru depistarea anticorpilor anti-*Helicobacter Pylori* (prin metoda imunocromatografică), anti-tireoglobulină, anti-peroxidază, anti-nucleari, pentru evaluarea nivelului C3, C4, IgE seric, testare cutanată intradermică la ser autolog (ASST) în cazul pacienților cu urticarie, precum și examen coproparazitologic.

Diagnosticul a fost stabilit pe baza examenului clinic și a examenului histopatologic, unde a fost necesar.

Criterii de excludere: Din lotul de studiu au fost excluși pacienții care prezentau alte probleme de

both local and systemic and influences the course of other diseases. For this purpose, the authors have proposed to analyze the existence of a possible association between *Helicobacter Pylori* infection and some skin conditions.

Material. Methods

We conducted a case-control observational study, which included patients with chronic idiopathic urticaria (UCI) (79 cases, 55 women, 24 men, age 36.1 ± 17.4 years), psoriasis (58 cases, 21 women, 27 men, age 43.2 ± 15.3), alopecia areata (102 cases 69 women, 33 men, age 28 ± 13.5 years), lichen planus (42 cases , 23 women, 19 men, age 34 ± 16.9 years), rosacea (56 cases, 42 women, 14 men, age 41 ± 18.2 years), atopic dermatitis (63 cases, 41 women, 22 men, age 32 ± 16.4 years), prurigo nodular (60 cases, 43 women, 17 men, age 49 ± 18.3 years). The control group consisted of 91 participants. For the control group we selected asymptomatic volunteers without any cutaneous and systemic pathology. The study was made between December 2008 and December 2012 within the Dermatology Clinic of "Victor Babes" Hospital, Bucharest.

At study entry, all patients were evaluated clinical and paraclinical, performing complete blood count, inflammatory tests (ESR, C-reactive protein, fibrinogen), liver, kidney and thyroid tests . Also we performed screening tests to detect anti- *Helicobacter Pylori* antibodies (immunochromatographic method), anti-thyroglobulin, anti-peroxidase, anti-nuclear antibodies and to assess the C3, C4, IgE serum level. Coproparasitologic tests and intradermal skin testing to autologous serum (ASST) in patients with urticaria, completed the investigations.

The diagnosis was based on clinical history and physical examination. Histopathological exam was necessary in those cases where the diagnosis was not clear based on clinical features.

Exclusion criteria: We excluded from study patients who had other health problems than those listed above, and those who had their associations, patients who were receiving corticosteroids, immunosuppressive therapy, and patients with physical urticaria, cholinergic urticaria those with urticaria vasculitis and patients with ASST (+).

sănătate decât cele enumerate anterior, cât și cei care prezentau asocieri ale acestora, pacienți care urmau corticoterapie, tratament cu imunosupresoare, precum și pacienții cu urticarie fizică, urticarie colinergică, cei cu urticarie vasculitică și pacienții cu ASST (+).

Din lotul martor au fost excluși copiii, femeile însărcinate și cele care alăptau.

Analiza statistică a asocierii dintre infecția cu HP și riscul de boală s-a efectuat pe baza Odds Ratio, iar compararea între variabile calitative s-a efectuat prin testul Chi-pătrat. O valoare $p < 0,05$ are valoare statistică în condițiile noastre experimentale.

Rezultate

În această secțiune vor fi prezentate rezultatele privind relația între infecția cu Helicobacter Pylori și unele afecțiuni dermatologice: urticarie cronică idiopatică (UCI), psoriazis, alopecia areata, lichen planus, rozacee, dermatita atopică, prurigo nodular.

Urticarie cronică idiopatică (UCI). Din cele 79 de cazuri studiate, infecția cu Helicobacter pylori (HP) a fost identificată la 42 dintre pacienții cu urticarie cronică idiopatică, ceea ce a reprezentat aproximativ 53% din lotul analizat. Incidența infecției este mai mare în lotul cu urticarie cronică idiopatică analizat față de control, la care s-a obținut o frecvență a infecției de 34%.

Tabel de contingență 1

Factor de expunere	UCI (+)	UCI (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	42	31	73
Anticorpi anti HP (-)	37	60	97
Total	79	91	170

Șansele de a face UCI sunt de 2.2 ori mai mari la persoanele infectate cu Helicobacter Pylori în comparație cu persoanele neexpuse. Nu există nici o asociere între infecția cu Helicobacter pylori și producerea UCI (CI = 0.8127 - 11.0356, $p > 0.05$).

Psoriazis. Din cei 58 adulți cu psoriazis, prezența anticorpilor anti-Helicobacter Pylori a fost evidențiată la 11 cazuri, ceea ce corespunde unei incidențe scăzute de aproximativ 19%.

In the control group we excluded children, pregnant and lactating women.

Statistical analysis of the association between HP infection and risk of disease was based on Odds Ratio and comparison between qualitative variables was performed by chi-square test. A p-value < 0.05 has the statistical value in our experimental conditions.

Results

This section will present the results on the relationship between Helicobacter Pylori infection and some skin conditions: chronic idiopathic urticaria (UCI), psoriasis, alopecia areata, lichen planus, rosacea, eczema, nodular prurigo.

Chronic idiopathic urticaria (UCI). Of the 79 cases studied Helicobacter Pylori infection was identified in 42 of patients with chronic idiopathic urticaria, which represented about 53% of the analyzed group. Incidence of infection is higher in the group with chronic idiopathic urticaria compared to control group, who achieved 34% rate of infection.

Contingency table 1

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	42	31	73
HP antibodies (-)	37	60	97
Total	79	91	170

Chances of UCI are 2.2 times higher in people infected with Helicobacter Pylori compared with unexposed individuals. There was no association between Helicobacter Pylori infection and production of UCI (CI = 0.8127 - 11.0356, $p > 0.05$).

Psoriasis. Of the 58 adults with psoriasis, anti-Helicobacter Pylori antibodies were evident in 11 cases, which correspond to a low incidence, about 19%.

Contingency table 2

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	11	31	44
HP antibodies (-)	47	60	107
Total	58	91	149

Tabel de contingență 2

Factor de expunere	Psoriazis (+)	Psoriazis (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	11	31	44
Anticorpi anti HP (-)	47	60	107
Total	58	91	149

OD = 0.46, CI= 0.18-6.35, $p > 0.05$

Raportul între șansele cazurilor expuse și non-expuse la infecția cu *Helicobacter Pylori* de a face psoriazis este foarte mic (OD=0.46) și nu există nici o asociere între factorul de risc și apariția bolii (CI=0.18-6.35, $p > 0.05$)

Alopecia areata. Anticorpii anti-*Helicobacter Pylori* au fost evidențiați în 21 de cazuri cu alopecie areata, ceea ce constituie un procent de 20,5% din lotul analizat.

Tabel de contingență 3

Factor de expunere	Alopecia areata (+)	Alopecia areata (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	21	31	52
Anticorpi anti HP (-)	81	60	141
Total	102	91	193

Compararea datelor între pacienții cu alopecia areata și control pe baza raportului de șansă, arată că infecția cu HP este un factor indiferent în declanșarea bolii (OD=0.51, CI=0.88-14.7, $p > 0.05$).

Lichen plan. Din cele 42 cazuri examinate, la 6 pacienți cu lichen plan s-a detectat infecția cu *Helicobacter Pylori*, ceea ce reprezintă aproximativ 14%.

Tabel de contingență 4

Factor de expunere	Lichen plan (+)	Lichen plan (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	6	31	37
Anticorpi anti HP (-)	36	60	96
Total	42	91	133

Nu există nici o legătură de cauzalitate între infecția cu *Helicobacter Pylori* și lichen plan (OD = 0.33. CI = 1.12- 2.34, $p > 0.05$) în condițiile noastre experimentale.

Odds ratio of *Helicobacter Pylori* positive patients and *Helicobacter Pylori* negative patients developing psoriasis is very low. (OD = 0.46) and there was no association between the risk factor and the disease (CI = 0.18-6.35, $p > 0.05$).

Alopecia areata. *Helicobacter Pylori* antibodies were found in 21 cases of alopecia areata, which is 20,5% of the analyzed group.

Contingency table 3

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	21	31	52
HP antibodies (-)	81	60	141
Total	102	91	193

Comparing the risk report between alopecia areata patients and control group we find that *Helicobacter Pylori* infection is a regardless factor in causing disease (OD = 0.51, CI = 0.88-14.7, $p > 0.05$).

Lichen planus. Of the 42 cases examined, in 6 patients with lichen planus was detected *Helicobacter Pylori* infection, which is 14,2%.

Contingency table 4

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	6	31	37
HP antibodies (-)	36	60	96
Total	42	91	133

There is no causal link between *Helicobacter Pylori* infection and lichen planus (OD = 0.33. CI = 1.12-2.34, $p > 0.05$) in our experimental conditions.

Rosacea. Of the 56 patients with rosacea included in the study, infection with *Helicobacter Pylori* was identified in 24 of the cases.

Contingency table 5

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	24	31	55
HP antibodies (-)	32	60	92
Total	56	91	147

Rozacee. Din cei 56 de pacienți cu rozacee incluși în studiu, infecția cu *Helicobacter Pylori* s-a identificat la 24 din cazuri.

Tabel de contingență 5

Factor de expunere	Rozacee (+)	Rozacee (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	24	31	55
Anticorpi anti HP (-)	32	60	92
Total	56	91	147

Raportul dintre șansele cazurilor cu anti HP pozitiv de a face rozacee și șansele controalelor, indică un risc de 1,5 ori mai mare al celor cu anti HP pozitiv, iar IC = 1.087-4,665 și $p > 0.05$ arată că există o asociere fără semnificație statistică între aceste condiții. (OD=1.50, CI=1.087-4.665, $p > 0.05$).

Dermatita atopică. Aproximativ 30% din pacienții cu dermatită atopică examinați, au prezentat infecție cu *Helicobacter Pylori*.

Tabel de contingență 6

Factor de expunere	Atopic dermatitis (+)	Atopic dermatitis (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	19	31	50
Anticorpi anti HP (-)	44	60	104
Total	63	91	154

Compararea datelor de incidență a infecției cu *Helicobacter Pylori* la pacienții cu dermatită atopică și control, arată că infecția nu este un factor etiologic determinant în apariția bolii. (OD=0.84, IC= 0.202- 1.037, $p > 0.05$).

Prurigo nodular. Frecvența infecției cu *Helicobacter Pylori* a fost foarte redusă la pacienții cu prurigo nodular (13,3%).

Tabel de contingență 7

Factor de expunere	Prurigo nodular (+)	Prurigo nodular (-)	Total
Anticorpi anti HP (+)	8	31	39
Anticorpi anti HP (-)	52	60	112
Total	60	91	151

Odds ratio of *Helicobacter Pylori* positive patients and *Helicobacter Pylori* negative patients for developing rosacea is 1,5 times higher in HP positive patients and IC = 1.087-4,665 și $p > 0.05$ indicates that there is an association with no statistical significance between these conditions. (OD = 1.50, CI = 1087-4665, $P > 0.05$)

Atopic dermatitis (AD.) Approximately 30% of patients with atopic dermatitis examined, *Helicobacter Pylori* infection.

Contingency table 6

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	19	31	50
HP antibodies (-)	44	60	104
Total	63	91	154

Comparing the incidence of *Helicobacter Pylori* infection in patients with atopic dermatitis and control, we found that infection was not a risk factor for the disease. (OD = 0.84, CI = 0202-1037, $p > 0.05$)

Nodular prurigo. Frequency of *Helicobacter Pylori* infection was very low in patients with nodular prurigo. (13.3%)

Contingency table 7

Exposure factor	UCI (+)	UCI (-)	Total
HP antibodies (+)	8	31	39
HP antibodies (-)	52	60	112
Total	60	91	151

For OD = 0.30, CI = 0003-6632., $P < 0.05$, we can say that there is no causal link between nodular prurigo and *Helicobacter Pylori* infection.

Discussion

A number of viral and bacterial infections have been associated with cutaneous pathology. Of these infections, *Helicobacter Pylori* has been identified in many patients with skin disease, but because of small lots of patients and varying methodology, results can not be generalized.

Pentru OD=0.30, IC=0.003-6.632., $p<0.05$, se poate aprecia că nu există nicio legătură de cauzalitate între prurigo nodular și infecția cu *Helicobacter Pylori*.

Discuții

O serie de infecții virale și bacteriene au fost asociate cu patologia cutanată. Dintre acestea, infecția cu *Helicobacter Pylori* a fost identificată la numeroși pacienți cu manifestări cutanate, însă din cauza loturilor restrânse de pacienți și a metodologiei variate, rezultatele nu pot fi generalizate. *Urticaria cronică idiopatică* este o afecțiune cutanată frecventă, care generează de multe ori frustrare atât pacientului cât și doctorului, datorită tratamentului adesea decepționant. A fost propusă o asociere între infecția cu *Helicobacter Pylori* și urticaria cronică,¹¹⁻¹⁶ ipoteză susținută de prevalența crescută a infecției cu *Helicobacter Pylori* la pacienții cu urticarie cronică, urmată de remisiunea urticariei cronice, după eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori*. Există câteva ipoteze cu privire la rolul *Helicobacter Pylori* în urticaria cronică. S-a propus un mecanism autoimun în contextul unui mimetism molecular între lipopolizaharide aparținând *Helicobacter Pylori* (LPS) și antigenul de grup Lewis, care poate apărea în gastrita autoimună de grup B.^{17,18} În acest sens, testările pozitive cu ser autolog la pacienții cu urticarie, au fost asociate cu infecția cu *Helicobacter Pylori*.¹⁹ La unii pacienți cu urticarie cronică, dar nu la toți, testele cu ser autolog au devenit negative după eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori*.

În unele cazuri au fost descriși anticorpi IgE specifici unor antigene ale *Helicobacter Pylori*, atât la pacienții cu urticarie cronică, cât și la cei cu remisiune completă după eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori*.²⁰ La pacienții cu urticarie cronică care asociau infecție cu *Helicobacter Pylori* s-a descris o creștere semnificativă a infiltrării gastrice cu eozinofile și a producerii de eosinophil cationic protein (ECP) la nivelul sucului gastric, iar eradicarea infecției a avut ca rezultat descreșterea semnificativă a acestora.²¹

Un alt mecanism propus îl constituie creșterea permeabilității vasculare gastrice, care are ca rezultat expunerea crescută a gazdei la alergenii alimentari.²²

Chronic idiopathic urticaria is a common skin condition that often generate frustration for both patient and doctor because of its treatment often disappointing. A possible association between *Helicobacter Pylori* infection and chronic urticaria has been proposed,¹¹⁻¹⁶ hypothesis supported by the increased prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in patients with chronic urticaria, followed by remission of chronic urticaria after eradication of *Helicobacter Pylori* infection. There are several hypotheses about the role of *Helicobacter Pylori* in chronic urticaria.

According to some hypotheses, an autoimmune mechanism in which molecular mimicry between *Helicobacter Pylori* lipopolysaccharide (LPS) and Lewis group antigen, can occur in autoimmune type-B gastritis.^{17,18} Thus, positive autologous serum skin tests in patients with chronic urticaria, have been associated with *Helicobacter Pylori* infection.¹⁹ In some patients with chronic urticaria, but not all, autologous serum skin tests became negative after eradication of *Helicobacter Pylori* infection.

In some cases, specific IgE antibodies have been described for *Helicobacter Pylori* antigens, both in patients with chronic urticaria, and in patients with complete remission after eradication of *Helicobacter Pylori* infection.²⁰ In *Helicobacter Pylori* infected patients with chronic urticaria significant increases in gastric eosinophil infiltration and in production of gastric juice eosinophil cationic protein production (ECP) were described and *Helicobacter Pylori* eradication resulted in a significant decrease in both.²¹

Another proposed mechanism is the increased gastric vascular permeability, during infection, resulting in increased exposure of the host to food allergens.²²

In support of this hypothesis duodenal ulcer patients have a higher incidence of allergic manifestations compared with control groups.²³

On the other hand, the severity of urticarial symptoms can be related to *Helicobacter Pylori* density and the intensity of inflammatory infiltration observed in the gastric biopsy. Thus, eradication of *Helicobacter Pylori* infection may lead to symptom improvement, even if it does

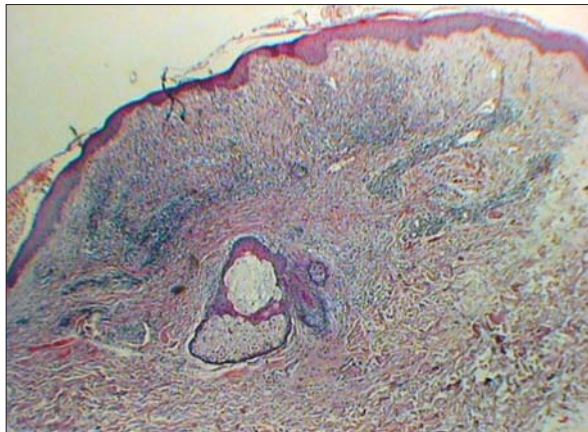


Fig. 1. Aspect histopatologic urticarie cronice (obiectiv 4x): infiltrat inflamator perivascular format din limfocite, monocite și eozinofile

Fig. 1. Histopathological appearance of chronic urticaria (4x objective): perivascular inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, monocytes and eosinophils

În sprijinul acestei ipoteze stă observația conform căreia pacienții cu ulcer duodenal au o incidență mai mare a manifestărilor alergice față de lotul de control.²³

Pe de altă parte, severitatea manifestărilor din urticaria cronică poate fi în relație directă cu densitatea bacililor și intensitatea infiltratului inflamator observate la biopsia gastrică. Astfel, eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori* poate conduce la ameliorarea simptomelor, chiar dacă acesta nu are un rol direct în etiologia urticariei cronice.²⁴

Psoriazisul este o afecțiune cutanată inflamatorie și proliferativă, cu determinism plurifactorial, care pentru a se exprima clinic necesită prezența unor factori genetici și de mediu.

S-a sugerat ca *Helicobacter Pylori* poate fi unul din triggerii psoriazisului,^{25,26,27} în timp ce alte studii infirmă această ipoteză. Există, de asemenea, rapoarte contradictorii privind beneficiul eradicării *Helicobacter Pylori* asupra evoluției psoriazisului.^{26,28} Sunt necesare studii prospective pentru a demonstra o legătură între infecția cu *Helicobacter Pylori* și psoriazis.

Alopecia areata reprezintă o formă de cădere focală a părului, necicatricială, care poate afecta orice zonă cu pilozitate, scalpul fiind cel mai frecvent afectat. Prevalența alopeciei areata în rândul pacienților cu afecțiuni dermatologice este estimată ca fiind între 0,7% și 3%.²⁹ Mecanismul

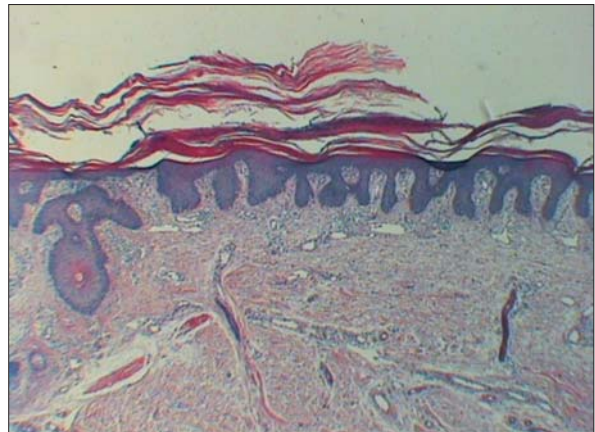


Fig. 2. Aspect histopatologic psoriazis (obiectiv 10x): Hiperkeratoză cu parakeratoză, acantoză cu papilomatoză, papilele dermice edematiolate, conțin capilare dilatate înconjurate de infiltrat inflamator limfo-histiocitar

Fig. 2. Histopathological appearance of psoriasis (10x objective): hyperkeratosis with parakeratosis, acanthosis with papillomatosis, edematous dermal papillae contain dilated capillaries surrounded by lymphohistiocytic inflammatory infiltrate

not have a direct role in the etiology of chronic urticaria.²⁴

Psoriasis is an inflammatory and proliferative skin disease with plurifactorial determinism, which require the presence of genetic and environmental factors for clinical expression.

It has been suggested that *H. Pylori* may be one of the triggers of psoriasis,^{25,26,27} while other studies refute this hypothesis. There are also contradicting reports on the benefit of *Helicobacter Pylori* eradication in patients with psoriasis.^{26,28} Prospective studies are required to demonstrate a link between *Helicobacter Pylori* infection and psoriasis.

Alopecia areata is a nonscarring type of hair loss that can affect any hairy areas of the body, scalp being the most frequently affected. *Alopecia areata* is responsible for 0.7-3% of patients seen by dermatologists.²⁹ The exact pathogenic mechanism remains unknown, but the most accepted hypothesis is that alopecia areata is an autoimmune disorder mediated by T cells, which occurs mainly in individuals with genetic predisposition.³⁰

Autoimmune theory is supported by the association with other autoimmune diseases, particularly autoimmune thyroiditis and vitiligo. Patients with alopecia areata have a 4 times

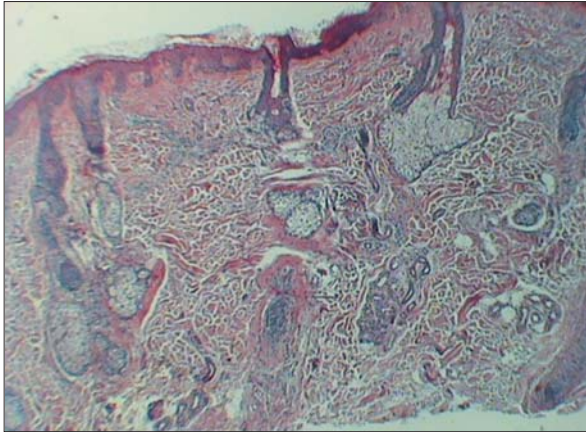


Fig. 3. Aspect histopatologic alopecia areata
 Obiectiv 4x: moderată hiperortokeratoză, cu dopuri
 foliculare keratozice și foliculi piloși în stadiul telogen
 Fig. 3. Histopathological appearance of alopecia areata
 4x objective: moderate hyperorthokeratosis with keratotic
 follicular plugs and telogen stage hair follicles

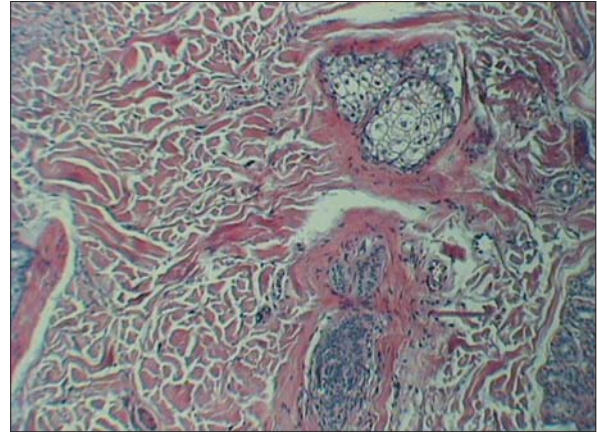


Fig. 4. Aspect histopatologic alopecia areata
 Obiectiv 10x: moderat infiltrat limfocitar perifolicular,
 glande sebacee și mușchi erectori pilari
 Fig. 4. Histopathological appearance of alopecia areata
 10x objective: moderate perifollicular lymphocytic infiltrate,
 sebaceous glands and pilar erector muscle

patogenic exact rămâne necunoscut, dar cea mai acceptată ipoteză este aceea conform căreia, alopecia areata este o afecțiune autoimună, mediată de celulele T, care apare îndeosebi la indivizii cu predispoziție genetică.³⁰

Teoria autoimună este susținută de asocierea cu alte afecțiuni autoimune, îndeosebi cu tiroidita autoimună și vitiligo. Pacienții cu alopecia areata au o incidență a vitiligo-ului de 4 ori mai mare decât populația normală.³¹

Tobin^{32,33} a raportat prezența unor anticorpi împotriva foliculilor piloși, detectați prin tehnica western blot în serul a 100% din pacienți cu alopecia areata. Nu se cunoaște dacă acești anticorpi au un rol direct în apariția alopeciei areata sau dacă sunt doar un epifenomen.

Există numeroase studii care susțin asocierea alopeciei areata cu infecții bacteriene și virale. Un posibil mecanism patogenetic ar putea fi reacția încrucișată.

Cercetările cu privire la asocierea infecției cu *Helicobacter Pylori* cu alopecia areata au avut rezultate contradictorii, necesitând studii suplimentare, pentru confirmarea acestei asocieri.

Lichenul plan este o afecțiune dermatologică inflamatorie, de etiologie necunoscută. Deși mecanismul etiopatogenic nu este complet elucidat, s-a luat în discuție un mecanism autoimun, ipoteza susținută și de asocierea frecventă cu alte afecțiuni autoimune (vitiligo,

higher incidence of vitiligo than the normal population.³¹

Tobin^{32,33} reported the presence of antibodies against the hair follicles, detected by Western blot in the sera of 100% of patients with alopecia areata. It is not known whether these antibodies have a direct role in the development of alopecia areata or if they are just an epiphenomenon.

There are many studies supporting an association between alopecia areata and viral and bacterial infection and possible pathogenic mechanism could be cross-reaction.

Research on the association between *Helicobacter Pylori* infection and alopecia areata have had contradictory results, requiring further studies to confirm this association.

Lichen planus is an inflammatory skin condition of unknown etiology. Although etiopathogenic mechanism is not completely understood, it has been accepted an autoimmune mechanism hypothesis supported by the frequent association with other autoimmune disorders (vitiligo, alopecia areata, ulcerative colitis, Addison's disease, anemia Biermer, etc) Stress and infections appear to be the most common triggers of lichen planus. Besides the frequent association of lichen planus with hepatitis C, it has been suggested a possible role of *Helicobacter Pylori*, without establishing a definitive etiologic role.

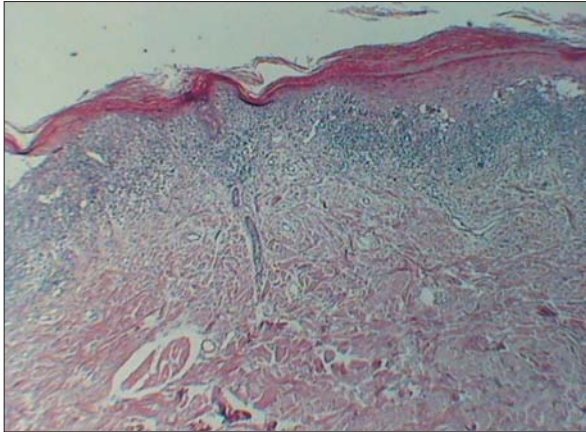


Fig. 5. Aspect histopatologic lichen plan (obiectiv 4x): marcat infiltrat inflamator limfocitar la nivelul dermului papilar, cu dispoziție "în bandă"

Fig. 5. Histopathological appearance of lichen planus (4x objective): a dense band-like lymphocytic infiltrate in the the papillary dermis

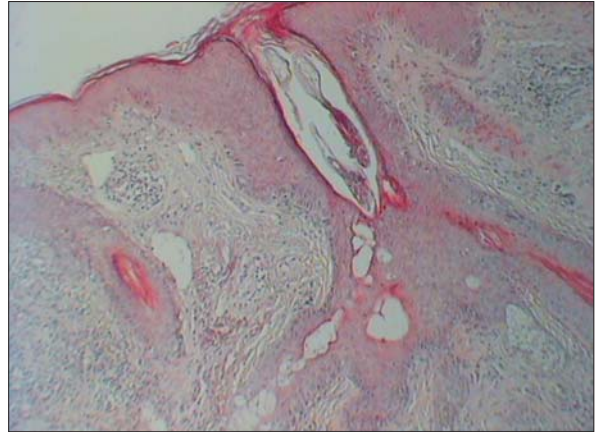


Fig. 6. Aspect histopatologic rozacee (obiectiv 10x): In ostiumul follicular Demodex folliculorum, perifollicular inflamație cronică granulomatoasă, cu celule gigante multinucleate, perivascular și perianexial infiltrat inflamator limfocitar

Fig. 6. Histopathological appearance of rosacea (10x objective): Demodex folliculorum in the follicular ostia, perifollicular chronic granulomatous inflammation with multinucleated giant cells, perivascular and perianexial lymphocytic inflammatory infiltrate

alopecia areata, colita ulcerativa, boala Addison, anemia Biermer, etc). Stresul și infecțiile par a fi cei mai frecvenți triggeri ai lichenului plan. Pe lângă asocierea frecventă a lichenului plan cu hepatita virală C, s-a sugerat și un posibil rol al Helicobacter Pylori, fără a se stabili încă un rol etiologic definitiv.

Conform unui studiu, nu s-au observat diferențe semnificative privind prevalența Helicobacter Pylori la pacienții cu lichen plan și cei cu alte afecțiuni cutanate.³⁴ Dauden și colaboratorii au obținut rezultate contradictorii în cadrul unui studiu care evalua remisiunea lichenului plan în contextul eradicării Helicobacter pylori.³⁵ Mai târziu, aceștia au investigat prevalența serică a CagA (proteina considerată factor de virulență al Helicobacter Pylori) la 14 pacienți asociind infecție cu Helicobacter Pylori și lichen plan, fără a observa o asociere semnificativă între CagA și lichenul plan.³⁶

Rozaceea este o afecțiune frecvent întâlnită în practica dermatologică, cu evoluție cronică, caracterizată prin episoade inflamatorii și placarde eritematoase, telangiectazice și papulopustuloase, pe zonele convexe ale feței. Afectează predominant decadelor 3-4 de viață, fiind mai frecventă la femei, deși cazurile cele mai severe, cu rinofima, sunt întâlnite în special la bărbați. De-a lungul timpului, au fost incriminați mai

In one study, no significant differences were observed regarding the prevalence of Helicobacter Pylori in patients with lichen planus and patients with other skin conditions.³⁴

Dauden et al. have obtained contradictory results in a study assessing lichen planus remission in context of Helicobacter Pylori eradication.³⁵ Later, they investigated the prevalence of cagA serum (protein considered virulence factor of Helicobacter Pylori) in 14 patients with both Helicobacter Pylori infection and lichen planus, without noticing a significant association between cagA and lichen planus.³⁶

Rosacea is a common condition in dermatological practice, with chronic evolution, characterized by inflammatory episodes and erythematous, telangiectatic and papulopustular plaques on convex areas of the face. Rosacea predominantly occur in the third and the fourth decades of life, being more common in women, although the most severe cases, with rhinophyma are found mainly in men. Over time, there have been incriminated several factors: genetic factors, dietary factors, climatic, infectious, psychological, vascular and immunological factor. Although the exact pathogenic mechanism of rosacea, remains

mulți factori: factorul genetic, factori alimentari, climatici, infecțioși, psihologici, vasculari și imunologici. Deși nu se cunoaște încă mecanismul patogenetic exact al rozaceei, inflamația ocupă un rol central în dezvoltarea acestei afecțiuni. Studiile sugerează că această inflamație este asociată cu generarea radicalilor liberi de oxigen de către celulele inflamatorii, precum neutrofilele. Ipoteza este susținută de rezultatele favorabile obținute în urma tratamentului topic și sistemic cu antioxidanți.^{37,38} Rolul *Helicobacter Pylori* în rozacee a fost îndelung discutat. Conform unor studii, prevalența serică a acestuia a fost mai ridicată în grupul pacienților cu rozacee, față de grupul de control,³⁹ în timp ce alte studii au raportat că eradicarea *Helicobacter Pylori* a redus severitatea rozaceei.³⁹⁻⁴⁴ Existența unei relații de cauză efect, ar putea explica eficiența metronidazolului în tratamentul rozaceei, cu acțiune și asupra *Helicobacter Pylori*.

În plus, s-a demonstrat că *Helicobacter Pylori* poate induce creșterea nivelului seric și tisular al NO, un radical liber cu rol important în diferite procese fiziologice la nivelul pielii, incluzând vasodilatație, inflamație și imunomodulare. O ipoteză susține că NO produs de *Helicobacter pylori* ar putea induce flash-ul și eritemul din rozacee, sau ar putea avea un rol în inflamația din tabloul clinic al rozaceei.⁴⁵

La pacienții prezentând infecție cu *Helicobacter Pylori* s-a observat un nivel crescut al radicalilor liberi de oxigen^{46,47} și un nivel seric scăzut al antioxidanților, precum vitamina C.⁴⁵ S-a sugerat de asemenea, că nivelul seric scăzut al Vitaminei C la pacienții infectați cu *Helicobacter Pylori*, ar putea contribui la apariția unor afecțiuni asociate cu un deficit de antioxidanți,⁴⁸ printre acestea aflându-se și afecțiunile inflamatorii cutanate.

Dermatita atopică este o afecțiune complexă, caracterizată prin inflamație cutanată însoțită de prurit, cu evoluție cronică, fluctuantă, cu o rată de prevalență în creștere. În țările dezvoltate dermatita atopică afectează între 15% și 30% dintre copii și 2-10% dintre adulți.

În 85% din cazuri, dermatita atopică apare în primul an de viață, iar în 95% din cazuri apare înainte de vârsta de 5 ani.⁴⁹

unknown, the inflammation play a central role in the development of this disease. Some studies suggest that this inflammation is associated with the generation of reactive oxygen species by inflammatory cells such as neutrophils. Hypothesis is supported by the favorable results obtained after topical and systemic treatment with antioxidants.^{37,38} The role of *Helicobacter Pylori* in rosacea has been extensively discussed. According to some studies, the prevalence of serum anti-*Helicobacter Pylori* antibodies was higher in patients with rosacea compared with the control groups,³⁹ while others studies have reported that eradication of *Helicobacter pylorus* reduced the severity of rosacea.³⁹⁻⁴⁴ A cause-effect relationship between *Helicobacter Pylori* and rosacea could explain metronidazole effectiveness in rosacea treatment and also in eradicating *Helicobacter Pylori* infection.

In addition, it was demonstrated that *Helicobacter Pylori* can increase serum and tissue levels of nitrous oxide (NO), a free radical which plays an important role in various physiological processes in the skin, including vasodilatation, inflammation and immunomodulation. NO produced by *Helicobacter Pylori* could induce the flashing and erythema associated with rosacea, or it may have a pathogenic role in the inflammation seen in rosacea.⁴⁵

Increased levels of reactive oxygen species^{46,47} and low levels of serum antioxidants, such as vitamin C, have been detected in *Helicobacter Pylori* infected patients.⁴⁵ It has been suggested that low serum level of vitamin C in *Helicobacter Pylori* infected patients, may contribute to the etiology of some diseases associated with antioxidant deficiency⁴⁸ like inflammatory skin diseases.

Atopic dermatitis is a complex disease characterized by skin inflammation accompanied by itchiness, with chronic, fluctuating evolution, with a rising prevalence rate. In developed countries atopic dermatitis affects 15%-30% of children and 2-10% of adults.

In 85% of cases, atopic dermatitis occurs in the first year of life and in 95% of cases occurs before the age of 5 years.⁴⁹

The prevalence of allergic diseases, including atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis has

Prevalența afecțiunilor alergice, incluzând dermatita atopică, astmul și rinita alergică a crescut în ultima perioadă, în timp ce prevalența infecției cu *Helicobacter Pylori* a cunoscut o scădere. Conform unor studii din Japonia, infecția cu *Helicobacter Pylori* dobândită în copilărie ar avea un rol protector pentru dezvoltarea afecțiunilor alergice.⁵⁰

Recent a fost raportată o asociere între anticorpii anti-*Helicobacter Pylori* și alergia la alimente însoțită de simptome gastrointestinale. La copiii cu dermatită atopică au fost identificați anticorpi IgG anti-CagA, ca singura manifestare a alergiei la alimente. Corrado și colaboratorii au demonstrat o relație pozitivă între anticorpii anti *Helicobacter Pylori* și alergia la alimente la copiii cu simptome gastrointestinale.⁵¹ Galadari și colaboratorii au raportat o prevalență a infecției cu *Helicobacter Pylori* semnificativ mai mare la pacienții cu dermatită atopică față de cei din lotul de control.

S-a sugerat că anticorpii anti *Helicobacter Pylori* preced apariția dermatitei atopice. Prin afectarea mucoasei gastrice, *Helicobacter pylori* poate declanșa alergia la alimente.⁵² Mai târziu, creșterea nivelului seric al IgE induce sinteza și eliberarea de citokine, susținând inflamația cronică din dermatita atopică.

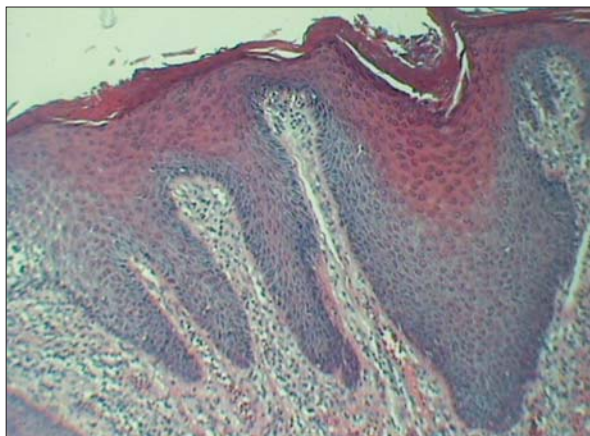


Fig. 7. Aspect histopatologic prurigo nodular (obiectiv 10x): marcată hiperkeratoză, acantoză neregulată și hipergranuloză, infiltrat inflamator limfomonocitar cu eozinofile

Fig. 7. Histopathological appearance of nodular prurigo (10x objective): marked hyperkeratosis, irregular acanthosis and hypergranulosis, limfomonocitar inflammatory infiltrate with eosinophils

increased in recent years, while the prevalence of *Helicobacter Pylori* infection experienced a decrease. According to some studies from Japan, *Helicobacter Pylori* infection acquired in childhood may be protective for allergic disease development.⁵⁰

Recently it was reported an association between *Helicobacter Pylori* antibodies and food allergy accompanied by gastrointestinal symptoms. In children with atopic dermatitis anti-*Helicobacter Pylori* and cagA IgG antibodies have been identified as the sole manifestation of food allergy. Corrado et al. demonstrated a positive relationship between anti *Helicobacter Pylori* and food allergy in children with gastrointestinal symptoms.⁵¹ Galadari et al. reported a prevalence of *Helicobacter Pylori* infection significantly higher in patients with atopic dermatitis compared to control group.

It was suggested that anti *Helicobacter Pylori* antibodies precede atopic dermatitis. By affecting the gastric mucosa, *Helicobacter Pylori* can trigger food allergy.⁵² Later, an increase in IgE serum levels induces the synthesis and release of cytokines, sustaining chronic inflammation in atopic dermatitis.

Nodular prurigo is a condition characterized by the appearance of intensely itchy, persistent skin nodules. It affects both sexes equally, predominantly in the third and the sixth decades. According to reports, it may be associated with atopy, gluten enteropathy, contact eczema and with some infections. Nodular prurigo hasn't a well understood pathology, but may be related to inflammatory mediators, HIV infection, *Helicobacter Pylori*, hepatitis C, mycobacterial infections and also to *Strongyloides Stercolaris* infestation. Mast cells, eosinophils and neutrophils seen in prurigo lesions support the existence of a significant response in inflammation.

Some studies have focused on a possible role of *Helicobacter Pylori*, reporting the relief of pruritus and a marked improvement of histopathological features after eradication of *Helicobacter Pylori* infection in patients with nodular prurigo.⁵³ This observation is supported by other reports made.

Prurigo nodular este o afecțiune caracterizată prin apariția de noduli cutanați intens pruriginoși, fără tendință de regresie. Afectează în mod egal ambele sexe, predominând în decadele 3-6. S-au raportat asocieri cu atopia, enteropatia la gluten, eczema de contact și cu unele infecții. Prurigo nodular nu are o patologie bine înțeleasă, dar poate fi legată de mediatori inflamatori, infecția cu HIV, *Helicobacter Pylori*, hepatita cu virus C, micobacterii, *Strongyloides Stercoralis*. Mastocitele, eozinofilele și neutrofilele observate în leziunile de prurigo susțin existența unui important răspuns în inflamație.

Unele studii s-au focusat spre un posibil rol al *Helicobacter Pylori*, raportându-se o diminuare marcată a pruritului și o ameliorare a aspectului histopatologic al leziunilor, după eradicarea *Helicobacter Pylori* la pacienții cu prurigo nodular.⁵³ Această observație nu este susținută de alte raportări efectuate.

Concluzii

Deși nu este demonstrat rolul *Helicobacter Pylori* în fiziopatologia afecțiunilor dermatologice, autorii și-au propus să analizeze o serie de anomalii biologice cauzate de prezența bacteriei în organism, precum și rolul eradicării *Helicobacter Pylori* în terapia dermatologică.

Conform studiului nostru, infecția cu *Helicobacter Pylori* nu poate fi incriminată ca factor de risc în apariția unor afecțiuni cutanate precum urticaria cronică idiopatică, psoriazis, alopecia areata, lichen plan, rozacee, dermatită atopică și prurigo nodular. Infecția cu *Helicobacter Pylori* ar putea amplifica simptomatologia afecțiunilor dermatologice.

Terapia de eradicare a bacteriei ar putea duce la reducerea simptomelor gastrointestinale, cât și la ameliorarea unor manifestări extradigestive cauzate de prezența acesteia în organism. Transferul acestor informații în practica clinică va permite o abordare diferită a pacienților, identificarea infecției cu *Helicobacter Pylori* reprezentând un moment important în diagnosticul și strategia terapeutică a multor afecțiuni.

Conclusions

Although not demonstrated the role of *Helicobacter Pylori* in the pathophysiology of skin diseases, the authors have proposed to study a number of biological abnormalities caused by *Helicobacter Pylori* infection and the role of this bacteria eradication in dermatologic therapy

Our study shows that *Helicobacter Pylori* infection can't be incriminated as a risk factor in the development of skin conditions such as chronic idiopathic urticaria, psoriasis, alopecia areata, lichen planus, rosacea, atopic eczema and nodular prurigo. *Helicobacter Pylori* infection may enhance symptoms of dermatologic disorders.

Helicobacter Pylori eradication therapy may reduce gastrointestinal symptoms, and improve extradigestive manifestations caused by its presence in the body. Transferring this information into clinical practice, will allow a different approach to patients, identification of *Helicobacter Pylori* infection representing a milestone in the diagnosis and therapeutic strategies of many diseases.

Bibliografie/Bibliography

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
2. Parsonnet J. Clinician-discoverers—Marshall, Warren, and *H. pylori*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2421-3.
3. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
4. Palli D, Masala G, Del Giudice G, et al. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 120: 859-67.
5. Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Gastric MALT lymphoma with t(14;18)(q32; q21) involving IGH and BCL2 genes that responded to *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1171-3.
6. Eveliina Myllyluoma, *Helicobacter pylori* infection. The role of probiotics in *Helicobacter pylori* infection 2007; 19
7. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 1): 1-3.
8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
9. Magalhaes Queiroz DM, Luzza F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl 1): 1-5.
10. Ann Marie Legge, *Helicobacter pylori*. Inst for Optimum Nutrition 2000.
11. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-71.
12. Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed* 2006; 5: 172-6.
13. Baskan EB, Turker T, Gulden M, Tunali S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005; 44: 993-5.
14. Atta AM, Rodrigues MZ, Sousa CP, Medeiros Junior M, Sousa-Atta ML. Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 13-7.
15. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-30.
16. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-9.
17. Appelmelk BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, De Vries T, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ, Ghiara P, Kuipers EJ, Bloemena E, Tadema TM, Townsend RR, Tyagarajan K, Crothers JM Jr, Monteiro MA, Savio A, De Graaf J (1996) Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 64: 2031-2040.
18. Negrini R, Savio A, Poesi C, Appelmelk BJ, Buffoli F, Paterlini A, Cesari P, Graffeo M, Vaira D, Franzin G (1996) Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 111: 655-665.
19. Hizal M, Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y (2000) The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 39: 443-445.
20. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001; 6: 60-5.
21. Ojetti V, De Armuzzi A, Luca A et al. *Helicobacter pylori* infection affects eosinophilic cationic protein in the gastric juice of patients with idiopathic chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 66-72.
22. Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59: 1118-23.
23. Ana C Hernando-Harder, Nina Booken, Sergij Goerdt, Manfred V Singer, Hermann Harder *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 19, No5. 431-44.
24. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF (2009) *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol* 48: 464-469.
25. Valencak J, Trautinger F, Fiebiger WC, Raderer M. Complete remission of chronic plaque psoriasis and gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol* 2002; 81: 662-5.
26. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M, et al. Palmoplantar pustulosis associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 720.
27. Raderer M, Osterreicher C, Machold K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 937-9.
28. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007.
29. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol*. May 1992;128(5):702. .

30. van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Sträter R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol.* Sep 1992;72(5):373-5. .
31. Samtsov AV, Bozhchenko AA. Alopecia areata: histopathological features. *J Eur Derm Vener*, 2000, 14, suppl 1, 107-108
32. Tobin DJ, Hann S, Song M et al. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1997;133: 57-61
33. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *I Invest Dermatol*, 1994, 102: 721-4
34. Vainio E, Huovinen S, Liutu M, Uksila J, Leino R. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori* in patients with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 427-9.
35. 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.
36. Dauden E, Cabrera MM, Onate MJ, Pajares JM, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity is not strongly associated with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1199.
37. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Adamus J, Gebicki J. Topical application of NADH for the treatment of rosacea and contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 61-3.
38. Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, et al. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 449-54.
39. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 433-5.
40. Son SW, Kim IH, Oh CH, Kim JG. The response of rosacea to eradication of *Helicobacter pylori*. *Br J Dermatol* 1999; 140: 984-5.
41. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielanski W, Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 777-86.
42. Mayr-Kanhauser S, Kranke B, Kaddu S, Mullegger RR. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1379-83.
43. Boixeda de Miquel D, Vazquez Romero M, Vazquez Sequeiros E, et al. Martin de Argila de Prados C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 501-9.
44. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, Filo V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1393.
45. Gurer MA, Erel A, Erbas D, Caglar K, Atahan C. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol* 2002; 41: 768-70.
46. Sato D, Yanaka A, Shibahara T, et al. Peroxiredoxin I protects gastric mucosa from oxidative injury induced by *H. pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007.
47. Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, et al. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75: 4030-9.
48. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 665-73.
49. Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H, Boodoo G, Hay RJ, Burney PG. London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* Feb 1995;32(2 Pt 1):212-7..
50. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and allergic rhinitis in young Japanese. Jamamura and colleagues, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25,(7):1244-9.
51. Corrado G, Luzzi I, Lucarelli S, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in children. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1135-9.
52. Vera JF, Gotteland M, Chavez E, Vial MT, Kakarieka E, Brunser O. Sucrose permeability in children with gastric damage and *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 506-11.
53. Neri S, Ierna D, D'Amico RA, Giarratano G, Leotta C. *Helicobacter pylori* and prurigo nodularis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2269-72.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Dr. Lucia Dinu, medic specialist dermato-venerologie
luciapesca@yahoo.com

Correspondance address: Dr. Lucia Dinu, dermatology specialist
luciapesca@yahoo.com

