헬리코박터 파일로리와 혈액 질환

지삼룡

인제대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori and Hematologic Diseases

Sam Ryong Jee

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative spiral bacterium, classified as a group 1 carcinogen by the World Health Organization. *H. pylori* infection is a major cause of gastritis, gastric and duodenal ulcers, and gastric cancer. It is associated with the pathogenesis of several hematologic diseases. *H. pylori* eradication has been proven effective in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and primary immune thrombocytopenia. As *H. pylori* causes iron deficiency anemia via several mechanisms, some recent guidelines recommended its eradication from patients with iron deficiency anemia. There are discussions of other conditions that are not included in the international consensus and management guides on *H. pylori*, including monoclonal gammopathy, myelodysplastic syndrome, childhood leukemia, coagulation disorder, megaloblastic anemia, pernicious anemia, plasma cell dyscrasia, and Henoch-Schönlein purpura. Further studies are required to establish new strategies to improve the management of patients with an infection combined with a hematologic disease of controversial or peculiar association. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2020;20:11-20**)

Key Words: *Helicobacter* infection; Hematologic diseases; Immune thrombocytopenia; Iron deficiency anemia; Lymphoma

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 인체의 소화기계에서 위 축성 위염, 소화성 궤양, 위선암 및 위 점막관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종의 원인이며, *H. pylori* 제균이 이들 질환의 예방이나 치료에 도움이 된다.¹ *H. pylori*가 발견된 지 30여 년이 지난 현재, 소화기계뿐 아니라 심혈관계, 신경계, 호흡기계, 비알코올성 지방간, 담도 질환, 피부 질환, 내분비 질환, 산부인과 질환, 이비인후과 질환, 안과 질환, 자가면역 질환, 신장 질환 및 혈액 질환과의 연관성이 보고되고 있다.²

Maastricht V 보고에 따르면, *H. pylori* 감염에 의한 위 MALT 림프종과 철 결핍 빈혈 치료에서 제균 치료 효과는 이미 잘 알려져 있고, 면역 혈소판 감소증 치료에도 제균 치료가 효과적인 것으로 알려져 있으며, 만성 *H. pylori* 감염과 비타민 흡수 장애와의 연관성에 대한 보고가 있다.¹ 2013년 개정된 한

국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침에 따르면 우리나라에서는 위 MALT 림프종과 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 헬리코박터 제균 치료를 권장하나 철 결핍성 빈혈의 경우, 유보적인 입장을 취하고 있어 추후 국내 연구의 뒷받침이 요구되어진다.³ 혈액 질환 중 아직은 논란이 되지만 *H. pylori* 감염과 연관이 있다고 보고가 되는 것에는 단일클론 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome) 및 소아 백혈병(childhood leukemia) 등이 있다. 응고 장애(coagulation disorder)와 연관된 질병, 악성 빈혈(pernicious anemia), 형질 세포 질환(plasma cell dyscrasia) 및 헤노흐-쾨라인 자색반(Henoch-Schönlein purpura, HSP)과의 연관성도 보고된다(Table 1).

본론

1. *H. Pylori* 감염과 연관성이 잘 알려진 혈액 질환

1) 위 MALT 림프종

위 MALT 림프종은 드물게 B 림프구에 발생하는 비호지킨 림프종의 일종으로, 점막과 연관된 림프조직에서 발병하고 림

Received: November 24, 2019 Revised: December 29, 2019 Accepted: January 11, 2020

Corresponding author: Sam Ryong Jee

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: +82-51-890-6536, Fax: +82-51-892-0273, E-mail: srjee@inje.ac.kr

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. *Helicobacter pylori* Infection and Hematologic Diseases

Well known clinical diseases associated with <i>H. pylori</i> infection
Gastric MALT lymphoma
Immune thrombocytopenia
Iron deficiency anemia
Debated hematological conditions associated with <i>H. pylori</i> infection
Monoclonal gammopathy
Myelodysplastic syndrome
Childhood leukemia
Intriguing associations between <i>H. pylori</i> and hematologic diseases
Coagulation disorder
Pernicious anemia
Plasma cell dyscrasia
Henoch-Schönlein purpura
MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

프절에서는 거의 발병하지 않으며, 진단된 모든 비호지킨 림프종의 약 5%를 차지한다. 위 MALT 림프종과 *H. pylori* 감염과의 연관성은 MALT 림프종 발병의 모델이 되었다. 위는 정상적으로 점막 림프조직이 결여되어 있으나 MALT 유형의 획득조직이 만성 헬리코박터 감염의 환경에서 생길 수 있다.⁴ *H. pylori* 감염에 의한 만성 위염의 결과 위점막에 림프조직들이 축적되고 림프여포가 형성된다.^{5,6} MALT에서 *H. pylori* 특이 T세포가 증식하고 이 세포가 중앙 면역글로불린과 interleukin-2의 유리를 증가시키며, 기억 B세포의 분화와 성장에 신호를 전달함으로써 단클론 B세포가 증식하여 MALT 림프종이 발생한다.^{7,8} 림프조직의 만성 염증과 자극은 B 림프구의 세포 사멸의 억제를 통하여 B-MALT 림프종 발병에서 악성 변형을 초래한다.

H. pylori 를 제균하면 위의 점막하에 국한된 위 MALT 림프종의 관해를 기대할 수 있으므로, 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 치료는 널리 인정되어지고 있다.^{5,9} *H. pylori* 제균 후 위 MALT 림프종의 장기 추적에서 5년 생존율은 80~90% 정도였고, 환자의 80%에서 조직학적 관해를 보였다.¹⁰

위 MALT 림프종의 세포유전학 검사에서 t(11;18)(q21;q21)는 흔히 보이는 염색체 이상이며,^{11,12} 제균 치료에 반응하지 않는 유용한 지표이다.¹³ 역전사-중합연쇄반응을 이용한 대단위 연구에서 위 MALT 림프종의 30~40%에서 t(11;18)(q21;q21)가 관찰되나 광범위큰B세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)에서는 관찰되지 않는다.¹⁴⁻¹⁹ t(11;18) 염색체 전좌는 11q21 염색체의 절단점인 세포자살 억제 기능을 소유한 API2 유전자와 MALT1 유전자의 전좌에 의한 융합으로 chimera 유전자가 형성되기 때문이며,¹⁴ 이 chimera 유전자 이상의 유무가 *H. pylori* 제균 치료의 효과를 예측하는 중요한 지표

가 된다.^{13,20} 또한 위 MALT 림프종에서 t(11;18)를 보일 경우 진행된 시기의 질병일 가능성이 있다.^{19,21,22} t(1;14)(p22;q32)는 BCL10의 과발현을 유발하고, NF-κB를 활성화하여 림프종 발생에 관여하며,^{23,24} 중앙억제유전자인 p53의 불활성화는 손상된 DNA를 복제하고, 염색체의 이상 분리 등을 통하여 악성 세포 전환에 관여하는데, 저등급 MALT 림프종에서는 19%에서 관찰되고, 고등급에서는 33%에서 관찰된다.²⁵ 이외에도 trisomy 3, c-myc 유전자 이상, p15/p16 유전자의 hypermethylation 및 Fas 유전자의 돌연변이 등이 관찰된다.^{23,26-29}

2) 면역 혈소판 감소증(immune thrombocytopenia, ITP)

Gasbarrini 등³⁰은 1998년 *H. pylori*에 감염된 자가면역 혈소판 감소증 환자에서 제균 치료를 시행하여 혈소판 감소증의 호전과 자가항체가 소실되는 것을 관찰하였다. ITP의 연간 발생 빈도는 10만 명당 5.5명이며, 여성에서 흔하고 60세 이후에서 그 이전보다 빈도가 2배 증가한다.^{31,32}

H. pylori 감염이 ITP의 원인인자로 작용하는 병리 기전은 아직 모호하다. 자가면역 반응의 발생에 동반되는 다양한 가설들이 제시되고 있다. 첫째는 *H. pylori* 감염과 연관된 단백질의 분자 유사성(molecular mimicry)이다. 즉, *H. pylori* 항원에 대한 면역 반응으로 생산된 항체가 혈소판의 여러 당 단백질 항원에 교차 반응을 일으켜 직접 혈소판을 파괴한다는 것이다. *H. pylori* 항원 중 CagA, VacA 단백질과 urease B 등의 아미노산 염기서열은 혈소판에 대한 자가면역 반응과 연관된 주요 항원이다.³³⁻³⁵ 이들 항원과 당 단백질(glycoprotein) IIIa를 포함하는 혈소판 표면 당 단백질 및 항 CagA항체와 연관된 다른 혈소판 항원과의 상동성(homology)은 ITP에서 *H. pylori* 감염의 중요성을 시사한다.³³ *H. pylori* urease B 항체는 혈소판 당 단백질 IIIa와 상호 반응할 수 있으며 부분적으로는 혈소판 응집을 억제할 수 있다.³⁵ 두 번째는 단백세포의 활성화 및 억제 수용체 FcγRIIB와의 관계와 연관된 Fcγ 수용체 균형 상태의 변화이다. *H. pylori* 감염은 단백세포 내 억제 수용체 FcγRIIB를 감소시켜, B와 T 림프구를 이용한 비특이적 포식작용(phagocytosis) 및 자가반응(autoreactivity)과 연관된 단백세포 기능을 증가시키는 것으로 보고되었다.³⁶ 이러한 사실은 *H. pylori* 감염이 B 림프구에 의한 자가항체 생성과 혈중 혈소판에 대한 선천성 및 후천성 면역 반응과 연관되어 있음을 추론할 수 있다.³⁷ 또 다른 가설로는 *H. pylori* 일부 균주에서 von Willebrand 인자와 결합하여 혈소판 항원에 교차 반응을 일으키는 항체가 생산된다는 것이다.³⁸

ITP 환자에서 *H. pylori* 제균 후 혈소판 수가 증가되었다는 보고는 많다. 유럽 보고에서는 10개의 보고, 495명의 ITP 환자에서 *H. pylori* 감염이 확인된 경우는 288명(58.2%)이었다. 242명의 환자가 제균 요법을 받아 222명(91.7%)에서 제균에

성공하였고, 108명(48.6%)에서 혈소판 수의 호전을 보였다.^{30,39-46} 28개의 아시아 지역 보고에서는 1,525명의 ITP 환자 중 1,089명(71.4%)에서 *H. pylori* 감염이 있었다. 929명이 제균 요법을 받아 811명(87.3%)에서 제균에 성공하였고, 472명(58.2%)에서 혈소판 반응을 보였다.^{33,34,37,47-71} 2개의 미주 지역 보고에서는 54명의 ITP 환자 중 33명(90.6%)에서 *H. pylori* 감염이 있었다. 33명 모두 제균 요법을 받아 29명(87.9%)에서 제균에 성공하였고, 24명(82.8%)에서 혈소판 반응을 보였다.^{72,73} 2009년 ITP 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 혈소판 반응에 대한 체계적 문헌 고찰에서는 25개 연구의 1,555명 ITP 환자에서 전체 반응률이 50.3%였다.⁷⁴ 2008년부터 2018년까지의 문헌 검색에서는 ITP 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 혈소판 반응률이 69.2%까지 보고하였다.⁷⁵

급성 ITP와 *H. pylori*와의 연관성은 주로 소아에서 연구되었는데, *H. pylori*가 급성 ITP의 주요 원인인지는 아직 불분명하며, 또한 *H. pylori* 제균 치료가 급성 ITP 호전에 도움을 주는 지 여부도 추후 연구가 더 필요하다.⁷⁶⁻⁷⁸

국내외 여러 진료지침에서 ITP 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 추천하고 있다.^{1,3,79} 미국혈액학회에서는 ITP에 대한 검사 및 치료에 대한 보고서에서 ITP의 기본 진단 검사에 *H. pylori* 감염 검사를 포함시킬 것을 권고하고 있다.⁸⁰

3) 철 결핍 빈혈(iron deficiency anemia, IDA)

IDA는 임상 현장에서 만나는 가장 흔한 질병 중의 하나이며, 영양 결핍과 빈혈의 가장 흔한 원인이다.⁸¹ *H. pylori*가 IDA를 일으키는 원인으로는 첫째, 위염, 소화성 궤양 및 위암 등으로 인한 활동성 출혈에 의한 철분 감소, 둘째, 만성 위염으로 인한 무산증에 기인한 철분 흡수 감소, 셋째, 위점막에서 아스코르빈산(ascorbic acid) 분비 감소, 넷째, 숙주 환경에서 집락화를 위하여 균이 단백질 생성을 통한 철을 이용하기 때문인 것으로 설명한다.⁸²⁻⁹¹ 음식에 포함된 철분의 대부분을 차지하는 제이철(ferric form)이 제일철(ferrous form)로 변환되어 흡수되기 위해서는 위 내 산도가 낮아야 하고 아스코르빈산이 필요하다.⁹² *H. pylori* 감염에서 나타나는 위축성 위염으로 인한 위산 저하와 *H. pylori* 감염 시 관찰되는 위 내 아스코르빈산의 농도 저하가 *H. pylori*와 연관된 철 결핍 빈혈 발병의 원인으로 알려져 있다.^{82,88}

최근 연구에서는 *H. pylori*의 CagA와 VacA가 동시에 작용하여 체내 홀로트랜스페린(holotransferrin)으로부터 철을 획득하고 숙주세포에서 균의 집락화를 공고히 한다고 보고하였다.⁹³ *H. pylori*와 IDA와의 연관 관계에서 헵시딘(hepcidin)이라는 호르몬이 주목받는다.⁹⁴ 헵시딘은 간에서 생성되어 장세포의 철분 대사를 조절하며, 망상내피계(reticuloendothelial system)의 대식세포(macrophage)로부터 저장철을 방출한다.⁹⁵ 헵시딘은 위

점막에 생긴 염증에 반응하는 급성기 반응 물질(acute phase reactant)로 작용하며, 이른바 “염증이나 만성 질병에 의한 빈혈”의 원인으로 알려져 있다.^{87,96-99} *H. pylori* 감염 후에 증가하며, 제균 치료 후에 정상화된다.¹⁰⁰ 최근의 한 연구에서는 *H. pylori*가 위의 상피세포 내 철분의 분포를 변화시키는데, 이는 *H. pylori* 감염이 세포액(cell cytosol)에서 세포 표면으로 트랜스페린 수용체(transferrin receptor)의 재분배에 관여하여 세포 내 총 철분 수준을 증가시킨다고 하였다. 이는 또한 세포 내 철 저장 단백질인 페리틴(ferritin)의 증가와 불안정 철(labile iron)의 리소좀(lysosome) 저장의 증가와도 연관이 있다. 이와는 대조적으로 감염된 세포에서 세포액의 불안정 철 수준은 감소하였다. 리소좀 페리틴(lysosomal ferritin)의 감소는 *H. pylori*가 인간의 위 내에서 생존할 수 있도록 함과 동시에 *H. pylori*의 uptake와 trafficking 같은 병리 기전을 더 촉진시킨다고 추측할 수 있다.¹⁰¹

1991년 벨기에의 Blecker 등⁸⁴은 *H. pylori* 양성 만성 활동성 위염이 있는 15세 IDA 환자에서 제균 치료 후 혈액지표와 철동력학(ferrokinetics)이 정상화되고 더 이상의 철분 투여가 필요 없었다고 보고하였다. 이후로 *H. pylori* 감염과 철분 결핍 사이의 연관성에 대한 많은 연구가 이어지고 있다. 2010년 16개의 무작위 대조시험에 대한 체계적 문헌 고찰에서는 956명의 IDA 환자가 포함되었다.¹⁰² 이 문헌 고찰에서 *H. pylori* 제균 요법 및 경구 철분 투여를 병용한 군과 경구 철분 투여만 하였던 군을 비교하였을 때 혈색소, 혈청 철 및 혈청 페리틴 모두 *H. pylori* 제균 요법 및 경구 철분 투여를 병용한 군에서 경구 철분 투여만 하였던 군에 비하여 의미 있는 호전을 보였다. *H. pylori* 감염이 있는 IDA 환자에서 *H. pylori* 제균 요법은 빈혈과 철분 상태 호전에 효과적이며, 중등도 이상의 빈혈 환자에서 더욱 효과적이었다. 다만, 이 문헌 고찰에서는 12개의 문헌이 소아청소년을 대상으로 하였고, 성인을 대상으로 한 문헌은 4개였다. 최근 성인을 대상으로 한 연구들에서는 *H. pylori*가 IDA와 연관성이 없다고 하였고,^{103,104} *H. pylori* 제균 요법이 IDA 호전 여부와도 연관성이 없었다.¹⁰³

Maastricht V 보고에서는 여러 연구와 체계적 문헌 고찰 등을 기초로 *H. pylori* 연관 철분 결핍 빈혈에 대하여 제균 치료를 추천하고 있다.¹ 국내의 “한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2013”에서는 대규모 코호트 연구 결과와 국내 연구를 포함한 체계적 문헌 고찰에서 *H. pylori* 제균 치료가 유의하게 혈색소 상승을 가져왔다는 보고가 있으나 대부분의 연구가 소아와 청소년을 포함한 연구에 기반하여 분석된 자료이며, 향후 성인을 대상으로 한 연구가 더 필요하다는 이유로 유보적인 입장을 취하고 있다.^{3,105-109}

2. *H. pylori* 감염과 연관성이 논란의 대상이 되는 혈액 질환

1) 단일클론 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)

단일클론 감마글로불린병증은 다발골수증, Waldenstrom macroglobulinemia, 아밀로이드증 또는 형질세포증식 질환이 동반되지 않으면서 혈청 단일클론 단백질(M protein)이 나타나는 질환이다. 일부에서 박테리아에 의한 위점막 내 B 림프구의 만성 항원 자극의 결과로서 *H. pylori* 감염과 연관이 있을 수 있다고 하였고, 제균 요법 후 약 30%에서 감마글로불린병증의 호전이 있었다는 보고가 있다.¹¹⁰ *H. pylori* 제균 요법 후 감마글로불린병증의 호전 여부는 일부 논문에서 확인되었으나^{111,112} 다른 보고에서는 부정적이었다.^{113,114}

2) 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)

2006년 MDS 환자에서 *H. pylori* 제균 치료 이후¹¹⁵ 빈혈 등이 호전된 경우를 보고하였고,^{116,117} 이후 MDS 환자에서 *H. pylori* 감염 빈도가 높다는 보고가 있어 MDS와 *H. pylori* 감염과의 연관성 여부가 제기되어 왔다.¹¹⁸ 만성 헬리코박터 감염이 골수에 지속적인 자극, 피로 및 스트레스를 유발하여 MDS로의 유도를 용이하게 하는 변화를 초래할 것이라는 가설이 있다.¹¹⁹

3) 소아 백혈병

H. pylori 감염이 있는 여성에서 태어난 소아에서 백혈병 발생의 위험이 증가한다는 보고가 있다.¹²⁰ 아이슬란드와 핀란드의 역학 조사에서 소아기 백혈병 환자의 모체 혈청 연구를 통하여 아이슬란드에서 *H. pylori* 항체 양성인 여성에서 태어난 소아에서 백혈병의 발생 위험성이 증가하였다. 그러나 핀란드에서는 같은 결과가 관찰되지는 않았다.

3. *H. pylori* 감염 연관성의 근거는 부족하지만 흥미로운 혈액 질환

1) 응고 장애

H. pylori 감염은 미란 위염과 소화성 궤양의 주요 원인임으로 기존의 응고 장애를 가지고 있는 환자에서는 생명을 위협하는 출혈이 일어날 수 있다.¹²¹ 혈우병 환자를 대상으로 한 연구에서 *H. pylori* 감염과 연관된 상부위장관 출혈의 빈도가 높게 관찰되어, 혈우병 환자에서 *H. pylori*에 대한 선별 검사와 제균 치료가 필요하다고 하였다.¹²² 국내 연구에서도 혈우병 소아들에서 위장관 출혈로 인한 토혈의 원인으로 *H. pylori*와 연관이 있어 역시 균의 선별 검사를 강조하였다.¹²³

2) 악성 빈혈(pernicious anemia)

악성 빈혈은 만성 vitamin B12 결핍으로 생기며, 주요 원인은 내인자(intrinsic factor)의 결핍이다. 만성 *H. pylori* 감염은

위점막의 위축과 자가면역을 통하여 악성 빈혈이 야기되는 것으로 추측되며, 벽 세포 파괴에 따른 내인자의 분비 감소로 코발라민(cobalamin) 흡수 장애가 일어나는 것이 악성 빈혈의 한 발생 요인으로 생각되고 있다.¹²⁴

2,454명의 환자가 참여한 17개 연구를 포함한 체계적 문헌 고찰에서는 *H. pylori* 감염 환자에서 감염되지 않은 환자보다 vitamin B12 혈청 수치가 현저히 감소하였음을 보여주었다.¹²⁵ 노인 환자에서 *H. pylori* 감염으로 vitamin B12 혈청 수치 감소와 혈청 호모시스테인(homocysteine)의 증가를 보였고, 제균 치료로 이들 수치의 호전을 보였다는 보고가 있다.¹²⁶

Maastricht V 보고에서는 vitamin B12 결핍 시 *H. pylori* 제균 치료를 고려하라고 추천하고 있으나¹ 국내와 일본의 연구에서는 악성 빈혈 환자의 *H. pylori* 감염률이 전체 인구의 감염률보다 낮았다고 보고된 바 있다.^{127,128}

3) 형질세포 질환(plasma cell dyscrasia)

형질세포 질환과 *H. pylori* 감염의 관계에 대한 가장 중요한 증거는 *H. pylori* 제균 이후 특정 형질세포종(plasmacytoma)이 사라진다는 사실이다. *H. pylori* 감염의 이러한 특징을 분석하여 형질세포종이 있는 환자들에서 균이 양성일 경우 제균 치료가 시도된 증례들이 보고되었다.¹²⁹⁻¹³¹ 증례 보고에서 제균 치료가 성공하여 병변이 소실된 경우 20~28개월의 추적 기간 동안 재발이 관찰되지 않았다. 미확정단일클론성면역글로불린증(monoclonal gammopathy of undetermined significance)과 Waldenstrom 병에도 제균 치료를 해볼 수 있다.^{111,132}

4) 헤노흐-선라인 자색반(HSP)

HSP는 피부, 관절, 위장관, 신장 등의 소혈관에 면역글로블린 A (IgA) 침착과 함께 백혈구파괴혈관염(leukocytoclastic vasculitis)을 일으키는 원인 불명의 면역 질환이다.¹³³ HSP와 *H. pylori*와의 연관성은 1996년 독일의 2세 소아에서 처음 기술되었다.¹³⁴ 이후 성인과 아동 및 청소년에서 이를 뒷받침하는 사례가 보고되었는데, *H. pylori*를 제균한 경우에 복통과 피부 발진 등의 임상 징후가 사라졌다는 보고가 많다.¹³⁵⁻¹⁴² 하지만 HSP에서 *H. pylori*의 역할은 잘 알려져 있지 않다.

결론

위 MALT 림프종과 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 헬리코박터 제균 치료 후 질병의 호전은 여러 연구와 체계적 문헌 고찰에서 증명되어 국내와 *H. pylori* 감염 연관 진료 지침에서 제균 치료를 권고하고 있으며, 철 결핍성 빈혈의 경우 국내에서는 성인들에 대한 연구가 더 요구된다. 단일클론 감마글로불린병증, MDS, 소아 백혈병, 응고 장애, 악성 빈혈, 형질세포 질환 및 HSP와 *H. pylori* 감염의 연관성도 보고된다.

H. pylori 감염의 유병률은 지역과 민족별로 매우 다르기 때문에 유병률이 낮은 집단에서의 제균 치료를 위한 인구 기반 전략은 비용-효과 면에서 효용성이 적다. 반면, 한국과 같이 *H. pylori* 감염의 유병률이 높은 지역에서는 효용성이 커진다.^{143,144} *H. pylori* 감염이 흥미로운 혈액학적 질환들과 연관되어 있을 가능성은 충분하다. 여러 연구에서 연관성을 확인하기 위해서는 그동안의 연구에서 사용되었던 제균 요법의 성공률 감소를 고려하고, 새롭게 시도되고 있는 다양한 제균 요법들의 효과에 대하여 평가가 필요하며, 또한 기존 연구의 대상이었던 일부 혈액 질환 환자들에서 동질성 여부도 고려되어야 한다. *H. pylori* 감염에 대한 많은 기초 연구와 효과적인 제균 치료 방법에 대한 연구, 동질성을 가지는 혈액학적 질환에서 *H. pylori* 감염과의 연관성을 찾는 노력이 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sam Ryong Jee <https://orcid.org/0000-0002-7928-1153>

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
2. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2018;23 Suppl 1:e12520.
3. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
4. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 2006;11:1100-1117.
5. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
6. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-583.
7. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-127.
8. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-574.
9. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:37-39.
10. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
11. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-985.
12. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997;57:3944-3948.
13. Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
14. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
15. Remstein ED, James CD, Kurtin PJ. Incidence and subtype specificity of API2-MALT1 fusion translocations in extranodal, nodal, and splenic marginal zone lymphomas. *Am J Pathol* 2000;156:1183-1188.
16. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolf-Peeters C. The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;156:1433-1439.
17. Motegi M, Yonezumi M, Suzuki H, et al. API2-MALT1 chimeric transcripts involved in mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma predict heterogeneous products. *Am J Pathol* 2000;156:807-812.
18. Kalla J, Stilgenbauer S, Schaffner C, et al. Heterogeneity of the API2-MALT1 gene rearrangement in MALT-type lymphoma. *Leukemia* 2000;14:1967-1974.
19. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-1187.
20. Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi S, Seto M. API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of *H. pylori* eradication treatment in low-grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001;120:1884-1885.
21. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT

- lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-2550.
22. Maes B, Demunter A, Peeters B, De Wolf-Peeters C. BCL10 mutation does not represent an important pathogenic mechanism in gastric MALT-type lymphoma, and the presence of the API2-MLT fusion is associated with aberrant nuclear BCL10 expression. *Blood* 2002;99:1398-1404.
23. Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, Isaacson PG. Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;58:35-38.
24. Achuthan R, Bell SM, Leek JP, et al. Novel translocation of the BCL10 gene in a case of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;29:347-349.
25. Du M, Peng H, Singh N, Isaacson PG, Pan L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1995;86:4587-4593.
26. Peng H, Diss T, Isaacson PG, Pan L. c-myc gene abnormalities in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *J Pathol* 1997;181:381-386.
27. Martinez-Delgado B, Fernandez-Piqueras J, Garcia MJ, et al. Hypermethylation of a 5' CpG island of p16 is a frequent event in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1997;11:425-428.
28. Martinez-Delgado B, Robledo M, Arranz E, et al. Hypermethylation of p15/ink4b/MTS2 gene is differentially implicated among non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia* 1998;12:937-941.
29. Grønbaek K, Straten PT, Ralfkiaer E, et al. Somatic Fas mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. *Blood* 1998;92:3018-3024.
30. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
31. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-913.
32. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
33. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007;12:36-42.
34. 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.
35. Bai Y, Wang Z, Bai X, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2009;89:142-149.
36. Semple JW, Aslam R, Kim M, Speck ER, Freedman J. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood* 2007;109:4803-4805.
37. 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.
38. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846-1854.
39. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-814.
40. Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, D'Apollo N, Torelli G. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;118:1198-1199.
41. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002;87:1177-1179.
42. Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005;16:117-119.
43. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005;118:414-419.
44. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007;110:3833-3841.
45. Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura - the first study in Turkey. *Acta Haematol* 2006;116:146-149.
46. Suvajdzić N, Stanković B, Artiko V, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2006;17:227-230.
47. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002;118:584-588.
48. Kohda K, Niitsu Y. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nihon Rinsho* 2003;61:644-649.
49. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003;77:239-244.
50. Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 2003;77:188-191.
51. Hino M, Yamane T, Park K, et al. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003;82:30-32.

52. Kato A, Kato H, Hirashima N, et al. Evaluation of the efficacy of an *Helicobacter pylori* eradication treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2004;101:1209-1216.
53. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004;9:443-452.
54. Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2004;72:304-305.
55. Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004;164:1904-1907.
56. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005;81:162-168.
57. Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest* 2005;35:214-219.
58. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005;84:807-811.
59. 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.
60. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006;91:1436-1437.
61. Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, Kato T, Motoji T. Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic Thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol* 2006;83:147-151.
62. Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, et al. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2233-2237.
63. Suzuki T, Matsushima M, Shirakura K, et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2008;77:73-78.
64. 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.
65. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 2011;46:991-997.
66. Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets* 2011;22:61-64.
67. Kong R, Qiu HC, Wu PF, Niu XH, Shen WX, Wang Y. Clinical significance of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16:1222-1226.
68. Wu S, Li Y, Jian Z, Tang F. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34:1251-1254.
69. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Esfahani FS. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* 2008;83:376-381.
70. Payandeh M, Sohrabi N, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication in Iranian patients with Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:e2012056.
71. Tag HS, Lee HS, Jung SH, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol* 2010;45:127-132.
72. Campuzano-Maya G. Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter* 2007;12:265-273.
73. Jackson SC, Beck P, Buret AG, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2008;88:212-218.
74. 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.
75. Vanegas YAM, Vishnu P. Management of *Helicobacter pylori* in patients with immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39:279-283.
76. Jaing TH, Tsay PK, Hung IJ, Chiu CH, Yang CP, Huang IA. The role of *Helicobacter pylori* infection in children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:215-217.
77. Lu J, Wang CM, Xu ST, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis and clinical outcome of childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2013;34:41-44.
78. Cheng YY, Xiong H, Xu ZL, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17:22-25.
79. Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management

- of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition. *Helicobacter* 2019;24:e12597.
80. 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.
81. Goodnough LT, Nemeth E. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Arber DA, Glader BE, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018:617-642.
82. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496-501.
83. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-119.
84. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991;150:560-561.
85. Choe YH, Oh YJ, Lee NG, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:980-985.
86. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-788.
87. Ozkasap S, Yarali N, Isik P, Bay A, Kara A, Tunc B. The role of prohepsidin in anemia due to *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:425-431.
88. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991;32:1415-1418.
89. Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 2007;119:e754-e759.
90. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 1997;277:1135-1139.
91. Yokota S, Konno M, Mino E, Sato K, Takahashi M, Fujii N. Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:e31-e33.
92. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:72-81.
93. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol* 2011;6:843-846.
94. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-7810.
95. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepsidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011;57:1650-1669.
96. Cherian S, Forbes DA, Cook AG, et al. An insight into the relationships between hepsidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *PLoS One* 2008;3:e4030.
97. Hershko C, Ronson A. Iron deficiency, *Helicobacter* infection and gastritis. *Acta Haematol* 2009;122:97-102.
98. Lee SY, Song EY, Yun YM, et al. Serum prohepsidin levels in *Helicobacter pylori* infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010;25:195-200.
99. Schwarz P, Kübler JA, Strnad P, et al. Hepsidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2012;61:193-201.
100. Azab SF, Esh AM. Serum hepsidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013;92:1477-1483.
101. Flores SE, Aitchison A, Day AS, Keenan JI. *Helicobacter pylori* infection perturbs iron homeostasis in gastric epithelial cells. *PLoS One* 2017;12:e0184026.
102. Yuan W, Li Y, Yang K, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665-676.
103. Tseng DS, Li D, Cholleti SM, Wei JC, Jodesty Y, Pham HV. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J* 2019;23:18-195.
104. John S, Baltodano JD, Mehta N, Mark K, Murthy U. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:215-220.
105. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-139.
106. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-896.
107. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
108. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006;193:537-546.
109. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009;199:652-660.
110. Malik AA, Ganti AK, Potti A, Levitt R, Hanley JF. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1371-1374.
111. Tursi A, Modeo ME. Monoclonal gammopathy of undetermined

- significance predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Gastroenterol 2002;34:147-149.
112. Wolkersdörfer GW, Haase M, Morgner A, Baretton G, Miehke S. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Russell body formation in *Helicobacter pylori* gastritis. Helicobacter 2006;11:506-510.
113. 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.
114. Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, Murray JA, Therneau TM. *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2002;119:706-708.
115. Matsukawa Y, Sawada S, Sawada U. Improvement of anemia by *H. pylori* eradication in a patient with myelodysplastic syndrome. Med Hypotheses 2006;67:423.
116. Kawamata T, Tojo A. *Helicobacter pylori*-induced thrombocytosis clinically indistinguishable from essential thrombocythemia. Leuk Lymphoma 2012;53:1423-1424.
117. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. Acta Paediatr 2000;89:154-157.
118. Larfors G, Richter J, Sjölander A, Stenke L, Höglund M. Increased risk of chronic myeloid leukemia following gastric conditions indicating *Helicobacter pylori* infection: a case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020;29:151-156.
119. 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.
120. Lehtinen M, Ögmundsdóttir HM, Bloigu A, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. Am J Epidemiol 2005;162:662-667.
121. Papagiannakis P, Michalopoulos C, Papalexi F, Dalampoura D, Diamantidis MD. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological disorders. Eur J Intern Med 2013;24:685-690.
122. Szczepanik AB, Zaleska M, Wiszniewski A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with haemophilia in Poland: prevalence and risk of upper gastrointestinal bleeding. Haemophilia 2005;11:376-379.
123. Choe BH, Kim JY, Lee JH, et al. Upper gastrointestinal bleeding in children with haemophilia: a clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. Haemophilia 2010;16:277-280.
124. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. Blood 2006;107:1673-1679.
125. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Helicobacter 2012;17:1-15.
126. Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut 2007;56:469-474.
127. Song IC, Lee HJ, Kim HJ, et al. A multicenter retrospective analysis of the clinical features of pernicious anemia in a Korean population. J Korean Med Sci 2013;28:200-204.
128. Saito M, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with pernicious anemia in Japan. Rinsho Ketsueki 2008;49:1569-1571.
129. Gonzalez Cueto D, Bruno S, Bustos Fernandez LM, Narbaitz M. Gastric solitary plasmacytoma associated with +*Helicobacter pylori* infection. Acta Gastroenterol Latinoam 1999;29:119-123.
130. Kato K, Sugitani M, Nagata T, et al. A case of gastric plasmacytoma associated with *Helicobacter pylori* infection: improvement of abnormal endoscopic and EUS findings after *H. pylori* eradication. Gastrointest Endosc 2001;53:352-355.
131. Papadaki HA, Skordilis P, Minadakis G, et al. Complete regression of primary gastric plasmacytoma following *Helicobacter pylori* eradication. Ann Hematol 2003;82:589-592.
132. Braggio E, Fonseca R. Genomic abnormalities of Waldenström macroglobulinemia and related low-grade B-cell lymphomas. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:198-201.
133. Gok F, Ugur Y, Ozen S, Dagdeviren A. Pathogenesis-related adhesion molecules in Henoch-Schönlein vasculitis. Rheumatol Int 2008;28:313-316.
134. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. J Am Acad Dermatol 1995;33(5 Pt 2):876-879.
135. Cecchi R, Torelli E. Schönlein-Henoch purpura in association with duodenal ulcer and gastric *Helicobacter pylori* infection. J Dermatol 1998;25:482-484.
136. Novák J, Szekanecz Z, Sebesi J, et al. Elevated levels of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in Henoch-Schönlein purpura. Autoimmunity 2003;36:307-311.
137. Fu KI, Yagi S, Mashimo Y, et al. Regression of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers complicated by Schönlein-Henoch purpura with *H. pylori* eradication therapy: the first report. Dig Dis Sci 2005;50:381-384.
138. Mytinger JR, Patterson JW, Thibault ES, Webb J, Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura associated with *Helicobacter pylori* infection in a child. Pediatr Dermatol 2008;25:630-632.
139. Grivceva-Panovska V, Grivceva Stardelova K, Serafimovski V. Henoch-Schönlein purpura in an adult patient: extragastric, cutaneous manifestation of *Helicobacter pylori* infection. Prilozi 2008;29:291-301.
140. Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. Intern Med 2009;48:847-851.
141. Mozzrymas R, d'Amore ES, Montini G, Guariso G. Schönlein-Henoch vasculitis and chronic *Helicobacter pylori* associated gastritis and duodenal ulcer: a case report. Pediatr Med Chir 1997;19:467-468.
142. Shin JI, Koh H, Lee JS. Henoch-Schönlein purpura associated

- with *Helicobacter pylori* infection: the pathogenic roles of IgA, C3, and cryoglobulins? *Pediatr Dermatol* 2009;26:768-769.
143. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:1-9.
144. Jones N, Chiba N, Fallone C, et al. *Helicobacter pylori* in first nations and recent immigrant populations in Canada. *Can J Gastroenterol* 2012;26:97-103.