

Niedokrwistość aplastyczna związana z zapaleniem wątroby

Hepatitis-associated aplastic anemia

Article history:

Received: 15.04.2019

Accepted: 06.10.2019

Iuliia Iavorska^{1*},
Mateusz Nowicki¹,
Anna Grzelak¹,
Anna Szmigielska-Kapłon^{1,2}¹ Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, Łódź, Polska² Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska**Streszczenie**

W pracy przedstawiono rzadką postać nabytej niedokrwistości aplastycznej (AA), anemię aplastyczną związaną z uszkodzeniem wątroby (*hepatitis-associated aplastic anemia* – HAAA). Choroba dotyczy młodych mężczyzn bez wcześniejszego wywiadu chorób przewlekłych. Najczęściej stwierdza się zapalenie wątroby przebiegające ze wzrostem enzymów wątrobowych, zazwyczaj również z hiperbilirubinemią. Po około 2-3 miesiącach od objawów zapalenia wątroby u chorych rozwija się niedokrwistość aplastyczna. U większości z tych pacjentów badania wirusologiczne są negatywne. Podejrzewa się zakażenie wirusami zapalenia wątroby trudnymi do identyfikacji, innymi niż wirusy A, B, C czy G. Efekty leczenia immunosupresyjnego oraz transplantacji komórek macierzystych hematopoetycy są porównywalne w HAAA, jak w AA bez cech uszkodzenia wątroby.

Abstract

In this paper a rare form of aplastic anemia (AA), an aplastic anemia associated with hepatitis (HAAA) is presented. The disease affects young men without prior diagnosis of chronic diseases. The most frequent is hepatitis with elevated liver enzymes levels, which is also often accompanied by jaundice. Aplastic anemia develops in patients approximately 2-3 months after the occurrence of hepatitis. In most of cases the viral etiology of hepatitis is not identified. Infection with hepatitis viruses difficult to identify, other than A, B, C, or G viruses is suspected. The effects of immunosuppressive treatment and hematopoietic stem cell transplantation are comparable in HAAA and in AA without liver damage.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

anemia aplastyczna, uszkodzenie wątroby, leczenie

Keywords:

aplastic anemia, hepatitis, treatment

Niedokrwistość aplastyczna (*aplastic anaemia* – AA) to choroba, która charakteryzuje się cytopenią we krwi obwodowej oraz hipoplazją lub aplazją komórek hematopoetycznych szpiku kostnego, bez obecności komórek patologicznych dla jego utkania [1-4]. Zaburzenia przebiegające z nieefektywną hematopoezą dzieli się na wrodzone i nabyte. W przypadku zaburzeń wrodzonych występuje genetycznie uwarunkowany defekt, prowadzący do uszkodzenia funkcji szpiku.

Anemia aplastyczna idiopatyczna to nabyta postać AA, której podłoże jest autoimmunologiczne. Wśród nabytych zaburzeń przebiegających z nieefektywną hematopoezą możemy wyróżnić postaci związane z uszkodzeniem wątroby (*hepatitis associated aplastic anemia* – HAAA). Jest to rzadka postać anemii aplastycznej, której częstość opisywano jako 2% do 5% wszystkich przypadków AA. W Azji sięga nawet około 20% [5, 6, 7]. W dużej analizie przeprowadzonej przez grupę roboczą ds. anemii aplastycznej przy Europejskiej Grupie ds. Transplantacji Szpiku (Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group – SAA-WP EBMT), dotyczącej lat 1990-2007, oceniono średni wskaźnik chorobowości w Europie na 5,4 % przypadków AA, zaobserwowano jednak częstsze występowanie w Europie Środkowej, ok. 10% w Rosji, Polsce, Białorusi, Litwie [6].

HAAA najczęściej występuje u młodych mężczyzn i pojawia się w około 2-6 miesięcy po epizodzie ostrego uszkodzenia wątroby [5-9]. Opisywano również pojedyncze przypadki wystąpienia pancytopenii równocześnie z cechami uszkodzenia wątroby [10]. Choroba pojawia się u osób bez schorzeń przewlekłych w wywiadzie i rozpoczyna się objawami typowymi dla uszkodzenia wątroby: żółtaczką, osłabieniem, bólami brzucha. U pacjentów występują typowe odchylenia w badaniach laboratoryjnych: podwyższone stężenia AST, ALT, bilirubiny z obecnością bilirubiny wolnej oraz związanej [7-13]. Badania wirusologiczne w większości wypadków są ujemne: u pacjentów nie stwierdza się infekcji wirusami hepatotropowymi A, B, C ani G. W większości opisywanych przypadków obserwowano samoistnie stopniowe wycofywanie się cech uszkodzenia wątroby w ciągu 1-3 miesięcy, pojawiała się natomiast i stopniowo pogłębiała się pancytopenia krwi obwodowej [7-13]. W badaniu trepanobiopsji szpiku opisywany jest obraz typowy dla anemii aplastycznej. W obrazie szpiku dominować mogą limfocyty, makrofagi, nie stwierdza się natomiast zwiększonej ilości włókien retikuliny ani komórek patologicznych [5, 6, 8]. W większości opisywanych przypadków występuje głęboka pancytopenia, pozwalająca na rozpoznanie ciężkiej postaci anemii aplastycznej [7-13].

* Corresponding author: Iuliia Iavorska, Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, 93-510 Łódź, ul. Ciołkowskiego 2, tel. 042 689 51 91, e-mail: julia_yavorska@yahoo.com

Etiologia uszkodzenia wątroby

W większości opisywanych przypadków nie zaobserwowano obecności wirusów hepatotropowych [7-16]. Wśród 16 pacjentów z HAAA, opisanych przez Safadi i wsp., u których wykonano badania wirusologiczne, nie stwierdzono aktywnej infekcji wirusami A-G u żadnego [14]. Jednakże 15 z nich miało obecne przeciwciała anti-HAV IgG. Wszyscy chorzy mieli ujemne HBsAg oraz anti-HBc IgM, jednak u 5 stwierdzono obecność przeciwciał anti-HBc IgG, co świadczy o przebytych wcześniej zakażeniu wirusem B. Badania w kierunku wirusów C, D, E, G były negatywne.

We wspomnianej wcześniej analizie EBMT opisano 214 chorych z HAAA, u 94% z nich nie obserwowano etiologii wirusowej, u 15 pacjentów (6%) stwierdzono infekcję wirusową, u 9 pacjentów było to HBV, u 6 HAV [6]. Ohara przedstawiła dane dotyczące 49 pacjentów z HAAA [15]. U większości badania wirusologiczne były negatywne, natomiast wykryto pojedyncze przypadki infekcji wirusem zapalenia wątroby typu A, C, wirusem Epsteina-Barr (EBV) oraz wirusem cytomegalii (CMV) [15]. Opisywano również wystąpienie cech HAAA u pacjentów ze świeżą infekcją HCV [17]. W pojedynczych przypadkach przyczyną uszkodzenia wątroby w HAAA była infekcja wirusem G zapalenia wątroby [18, 19]. Rzadko konieczne są badania molekularne w celu wykrycia obecności wirusa B zapalenia wątroby [20].

Wirusem, który ma działanie uszkodzające szpik, skierowane przede wszystkim przeciwko prekursorom układu czerwokrwinkowego jest parwowirus B19, dlatego był wymieniany wśród potencjalnych czynników powodujących HAAA [21, 22, 23]. Furukawa i wsp. przedstawili opis przypadku młodego mężczyzny z zapaleniem wątroby z obecnością przeciwciał przeciw parwowirusowi B19 oraz z obecnością DNA wirusa, a następnie z rozwinięciem się HAAA [22]. Związek czasowy może wskazywać na etiologiczną zależność między infekcją parwowirusem B19 a wystąpieniem HAAA [22]. Wong i wsp. ocenili obecność aktywnej transkrypcji parwowirusa B19 metodą RT-PCR w materiale z biopsji wątroby pacjentów z HAAA. Obecność DNA wirusa stwierdzono u 1 z 11 badanych chorych na HAAA (*nested* PCR), jednak wynik za pomocą RT-PCR był negatywny, co oznaczało brak aktywnego procesu transkrypcji [21]. Autorzy nie stwierdzili powiązania między obecnością parwowirusa a HAAA [21].

Podsumowując, infekcje wirusowe dotyczą pojedynczych pacjentów z HAAA, zaś w większości przypadków etiologia uszkodzenia wątroby pozostaje nieustalona (Tab. I).

Patel i wsp. przeanalizowali badania biopsji wątroby u pacjentów z HAAA [10]. W wynikach histopatologicznych opisano rozlane zaburzenia budowy zrazików, z tworzeniem struktur rzekomogruczołowych, obrzęk hepatocytów, cechy cholestazy i zrazikowe zmiany martwiczo-zapalne [10]. Zapalenie zrazikowe było w większości przypadków umiarkowane, w pojedynczych przypadkach ciężkie. Stwierdzano martwicę hepatocytów obecną w sposób niejednorodny w materiale, od pojedynczych komórek do martwicy zlewnej. Opisywano również martwicę hepatocytów oraz włóknienie w okolicach żył centralnych zrazików, przekrwienie zatok żylnych, w większości przypadków występowała też ogniskowa obliteracja światła żył centralnych. Taki obraz jest podobny do spotykanego w zespole obliteracji naczyń zatokowych wątroby (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS), który pojawić się może po transplantacji komórek macierzystych hematopojezy [10]. W ocenie mikroskopii elektronowej nie stwierdzono żadnych efektów cytotatycznych ani inkluzji typowych dla infekcji wirusowych [10]. U 3 pacjentów wykonano powtórny biopsję po leczeniu immunosupresyjnym, stwierdzając wycofywanie się zmian zapalnych. Wśród komórek obecnych w nacieku wrotnej przestrzeni bramno-żółciowej oraz nacieków zrazików wątrobowych dominowały limfocyty T CD8, mediana CD8/CD4 wynosiła 4,9 w okolicy wrotnej bramno-żółciowej, a w obrębie zrazików – 29 [10]. W badaniu wykonanym po leczeniu immunosupresyjnym zmniejszała się ilość limfocytów CD8 i stosunek CD8/CD4 ulegał zmniejszeniu [10].

Analiza limfocytów u pacjentów z HAAA wskazuje na obecność wyselekcjonowanych subpopulacji [24, 25, 26]. Lu i wsp. oceniali zmienność fragmentu CDR 3 łańcucha β w receptorze TCR limfocytów w materiale z biopsji wątroby pacjentów z HAAA oraz chorych z wirusowym zapaleniem wątroby [24]. U pacjentów z HAAA wykryto nacieki zarówno klonalnych, jak i nieklonalnych limfocytów T. U części pacjentów z HAAA oceniono ponowne biopsje wątroby po leczeniu immunosupresyjnym, stwierdzając powrót do prawidłowego repertuaru limfocytów T. Podobne obserwacje dotyczące zmian zróżnicowania zmiennej części łańcucha β receptora dla TCR limfocytów T u pacjenta z HAAA i powrót do typowej dystrybucji subpopulacji limfocytów T po skutecznym

Tabela I. Infekcje wirusowe stwierdzone u pacjentów z anemią aplastyczną, wtórną do zapalenia wątroby (HAAA)
Table I. Viral infections in patients with hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA)

Autor	Liczba chorych z HAAA opisanych w pracy	Liczba chorych z infekcją wirusową	Wirus – liczba pacjentów
Locasciulli i wsp. [6]	214	15	Wirus B – 9, wirus A – 6
Ohara i wsp. [15]	49	4	Wirus C – 1, wirus A – 1, CMV – 1, EBV – 1
Ramos-Casals i wsp. [17]	2	2	Wirus C – 2
Zaidi i wsp. [18]	1	1	Wirus G – 1
Riaz-Shah i wsp. [19]	1	1	Wirus G – 1
Cariani i wsp. [20]	1	1	Wirus B – 1
Furukawa i wsp. [22]	1	1	Parwowirus B19 – 1
Bihari i wsp. [23]	1	1	Parwowirus B19 – 1

HAAA – anemia aplastyczna związana z wcześniejszym zapaleniem wątroby, Wirus A, B, C, G – wirus zapalenia wątroby typu A, B, C, G, wirus EBV – wirus Epsteina-Barr, wirus CMV – wirus cytomegalii

leczeniu immunosupresyjnym opisał Ikawa [26]. Krell i wsp. opisali obecność typowego dla zdrowej populacji repertuaru limfocytów T u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną (*severe aplastic anemia* – SAA) bez wcześniejszego uszkodzenia wątroby, podczas gdy u pacjentów z HAAA stwierdzono obecność charakterystycznej zmiany w łańcuchu β receptora CDR3 [25].

Leczenie

W większości opisywanych w ostatnich latach przypadków HAAA stosowano leczenie takie jak w SAA, a więc transplantację allogeniczną komórek macierzystych hematopoezy (alloHSCT) lub leczenie immunosupresyjne (IS) [6, 14, 27, 28].

Transplantacje

Safadi i wsp. przeanalizowali przypadki SAA, w których wykonano transplantację komórek macierzystych hematopoezy w latach 1981-1997 w ośrodku w Jerozolimie. W tym okresie przeprowadzono transplantację u 68 pacjentów z SAA, wśród nich było 17 chorych z wcześniejszym uszkodzeniem wątroby – HAAA. Całkowity czas przeżycia po transplantacji był podobny w grupie z HAAA, jak i w grupie pacjentów z SAA bez uszkodzenia wątroby [14]. Nie obserwowano po leczeniu nawrotów AA ani nawrotów uszkodzenia wątroby.

Efekty leczenia HAAA w porównaniu z AA bez wywiadu uszkodzenia wątroby przeanalizowane zostały przez SAA-WP EBMT [6]. W pracy przeprowadzono analizę raportów pochodzących z 257 ośrodków transplantacyjnych w 29 krajach zgłaszających przeszczepienia do EBMT w latach 1990-2007. W tym okresie zaraportowano dane dotyczące 3916 pacjentów z nabytą AA, wśród nich było 214 przypadków HAAA. Transplantację przeprowadzono u 2217 pacjentów bez uszkodzenia wątroby oraz 214 pacjentów z HAAA, u 75 z nich pierwszym leczeniem była immunosupresja. Dziesięcioletni czas przeżycia po transplantacji był porównywalny niezależnie od poprzedzającego AA uszkodzenia wątroby [6].

W analizie wielowariantowej głównymi czynnikami wpływającymi na całkowity czas przeżycia były: młody wiek w momencie transplantacji, krótki okres od rozpoznania do przeszczepienia oraz rok wykonania procedury (efekty lepsze po 1998 r.).

Leczenie immunosupresyjne

Wśród pacjentów opisanych przez SAA-WG EBMT analizowano skuteczność leczenia immunosupresyjnego. W grupie AA bez uszkodzenia wątroby leczenie immunosupresyjne było niejednolite: 582 pacjentów otrzymało surowicę antytymocytarną (ATG) wraz z cyklosporyną (CsA), 487 chorych dodatkowo otrzymywało czynniki wzrostu (ATG + CsA + czynnik wzrostu), a 154 ATG w monoterapii. W grupie pacjentów z HAAA zastosowano IS u 75 pacjentów, w tym 35 otrzymało ATG + CsA, 24 osoby otrzymały ATG + CsA + czynnik wzrostu, a 9 chorych ATG w monoterapii. Dziesięcioletnie całkowite przeżycie pacjentów leczonych IS było porównywalne w grupie HAAA oraz w grupie pacjentów z AA bez uszkodzenia wątroby (69% vs 59%, $p = 0,5$). Leczenia transplantacją w drugiej linii wymagało 39% pacjentów w obu grupach [6].

Grupa japońska przedstawiła analizę efektów leczenia 44 dzieci z HAAA za pomocą IS [28]. Wśród badanej grupy 31,8% pacjentów uzyskało całkowitą remisję, kolejne 38,6% remisję częściową. Natomiast dziesięcioletnie przeżycie całkowite wynosiło 88,3%.

Doniesienia dotyczące rokowania HAAA w latach 70. były niepokojące [29, 30]. Pacjenci z HAAA, u których nie zastosowano intensywnego leczenia (immunosupresyjnego lub transplantacji), umierali z powodu powikłań typowych dla SAA. Nie obserwowano samoistnego wycofywania się pancytopenii [29, 30]. Skuteczność leczenia HAAA przedstawiono w tabeli II.

Tendencja do nawrotu

Pojedyncze opisy przypadków sugerują możliwość nawrotów HAAA [31, 32]. Al Nahdi i wsp. opisali przypadek chłopca z HAAA, u którego uzyskano normalizację morfologii po leczeniu immuno-

Tabela II. Leczenie immunosupresyjne i transplantacyjne u pacjentów z HAAA
Table II. Immunosuppressive and transplant treatment of patients with HAAA

Leczenie immunosupresyjne w HAAA		
Autor	Liczba pacjentów (N)	Całkowite przeżycie (OS) / Odsetek odpowiedzi
Osugi i wsp. [28]	44 (dzieci)	OS po 10 latach: 88,3% \pm 4,9 Odsetek odpowiedzi po 6 miesiącach: 70%
Locasciulli i wsp. [6]	75	OS po 10 latach: 69%
Gonzalez-Casas i wsp. [9]	91 (metaanaliza)	Brak danych co do OS Odsetek odpowiedzi: 70%
Leczenie transplantacyjne w HAAA		
Autor	Liczba pacjentów (N)	Całkowite przeżycie (OS)
Gonzalez-Casas i wsp. [9]	163 (metaanaliza)	OS po 5 latach: 82%
Safadi i wsp. [14]	17	Mediana obserwacji 52 miesiące po alloSCT: 70% żyje, nie podano OS
Locasciulli i wsp. [6]	120	OS po 10 latach: 88% (pacjenci \leq 20 lat, N = 89) OS po 10 latach: 69% (pacjenci \geq 20 lat, N = 31)

HAAA – (*hepatitis associated aplastic anemia*) anemia aplastyczna związana z uszkodzeniem wątroby, OS – (*overall survival*) całkowite przeżycie, alloSCT – transplantacja

supresyjnym [32]. Nawrót choroby pojawił się po 13 latach, najpierw wystąpiły cechy uszkodzenia wątroby przy ujemnych badaniach wirusologicznych, następnie pogłębiająca się pancytopenia. Ponownie zastosowano leczenie immunosupresyjne, jednak z gorszym rezultatem [32].

Zalecenia dotyczące postępowania

Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów z HAAA ze względu na to, że jest to choroba rzadko występująca. Wytyczne dotyczące postępowania opieramy na opisach przypadków oraz kilku pracach retrospektywnych. SAA-WG EBMT opisało największą grupę pacjentów z HAAA. Efekty leczenia zarówno immunosupresyjnego, jak i transplantacyjnego były podobne w grupach HAAA jak w idiopatycznej AA bez wcześniejszego uszkodzenia wątroby. Autorzy podkreślają, że czas pomiędzy rozpoznaniem a transplantacją ma bardzo ważne znaczenie rokownicze i w związku z tym nie powinno się odraczać leczenia w HAAA (alternatywą jest odraczenie terapii do momentu normalizacji bilirubiny i enzymów wątrobowych) [6].

Efekty leczenia immunosupresyjnego oraz transplantacji są porównywalne w HAAA jak w AA bez cech uszkodzenia wątroby. Rozważyć należy zastosowanie leczenia, zarówno wspomagającego, jak i przyczynowego, zgodnie z zaleceniami dla AA. Podobnie jak w anemii aplastycznej idiopatycznej, w przypadku HAAA rokowanie jest zależne od głębokości cytopenii we krwi obwodowej, a nie od komórkowości szpiku kostnego. Ze względu na dobre rokowanie, pacjenci z postacią łagodną są leczeni przeważnie objawowo. Chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią AA powinni otrzymać leczenie przyczynowe. Leczeniem z wyboru u młodych pacjentów z ciężką postacią AA, posiadających zgodnego w układzie HLA dawcę rodzinnego, jest alloHSCT [1, 4].

Obecnie zaleca się takie postępowanie u chorych poniżej 40. roku życia. W leczeniu immunosupresyjnym po alloHSCT stosuje się cyklosporynę A co najmniej przez 9-12 miesięcy. Transplantacja szpiku od dawcy niespokrewnionego w AA jest wskazana w przypadku niepowodzenia leczenia immunosupresyjnego. W leczeniu immunosupresyjnym największy odsetek remisji można uzyskać po łącznym stosowaniu surowicy antytymocytarnej (ATG) i cyklosporyny A [1, 4].

Wkład autorów / Authors' contributions

II – analiza i zebranie piśmiennictwa, zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania
 MN – analiza i zebranie piśmiennictwa
 AG – zebranie piśmiennictwa
 ASz-K – krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie / Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

References

- [1] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147(1):43–70.
- [2] Brodsky RA, Jones R. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365(9471):1647–56.
- [3] Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:292–300.
- [4] Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med* 2018;379(17):1643–56.
- [5] Rauff B, Idrees M, Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Viral J* 2011;8:87.
- [6] Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al., Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (SAA-WP, EBMT). Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol* 2010;149(6):890–5.
- [7] Wang H, Tu M, Fu R, et al. The clinical and immune characteristics of patients with hepatitis-associated aplastic anemia in China. *PLoS One* 2014;9(5):e98142.
- [8] Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336(15):1059–64.
- [9] Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, et al. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia – a syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(5):436–43.
- [10] Patel KR, Bertuch A, Sasa GS, et al. Features of hepatitis in hepatitis-associated aplastic anemia: clinical and histopathologic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):e7–e12.
- [11] Qureshi K, Sarwar U, Khallafi H. Severe aplastic anemia following acute hepatitis from toxic liver injury: Literature review and case report of a successful outcome. *Case Reports Hepatol* 2014;2014:216570.
- [12] Honkaniemi E, Gustafsson B, Fischler B, et al. Acquired aplastic anaemia in seven children with severe hepatitis with or without liver failure. *Acta Paediatr* 2007;96(11):1660–4.
- [13] Cudillo L. Aplastic anemia and viral hepatitis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1(3):e2009026.
- [14] Safadi R, Or R, Ilan Y, et al. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after

- bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(2):183–90.
- [15] Ohara A, Kojima S, Okamura J, et al. Aplastic Anaemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Haematology. Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia in children with hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;116(1):151–4.
- [16] Weiler-Normann C, Hartl J, Weidemann S, et al. Acute hepatitis as a prequel to very severe aplastic anemia. *Z Gastroenterol* 2018;56(1):51–4.
- [17] Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(2):87–96.
- [18] Zaidi Y, Chapman CS, Myint S. Aplastic anaemia after HGV infection. *Lancet* 1996;348(9025):471–2.
- [19] Riaz Shah SA, Idrees M, Hussain A. Hepatitis G virus associated aplastic anemia: a recent case from Pakistan. *Virology* 2011;8:30.
- [20] Cariani E, Pelizzari AM, Rodella A, et al. Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard assays. *J Hepatol* 2007;46(4):743–7.
- [21] Wong S, Young NS, Brown KE. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia. *J Infect Dis* 2003;187(10):1581–6.
- [22] Furukawa M, Kaji K, Masuda H, et al. Severe aplastic anemia following parvovirus B19-associated acute hepatitis. *Case Reports Hepatol* 2017;2017:1359486.
- [23] Bihari C, Rastogi A, Saxena P, et al. Parvovirus b19 associated hepatitis. *Hepat Res Treat* 2013;2013:472027.
- [24] Lu J, Basu A, Melenhorst JJ, Young NS, Brown KE. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood* 2004;103(12):4588–93.
- [25] Krell PF, Reuther S, Fischer U, et al. Next-generation-sequencing-spectratyping reveals public T-cell receptor repertoires in pediatric very severe aplastic anemia and identifies a β chain CDR3 sequence associated with hepatitis-induced pathogenesis. *Haematologica* 2013;98(9):1388–96.
- [26] Ikawa Y, Nishimura R, Kuroda R, et al. Expansion of a liver-infiltrating cytotoxic T-lymphocyte clone in concert with the development of hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2013;161(4):599–602.
- [27] Bhattacharyya M, Oakervee H, Dalley C, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia treated successfully with antilymphocyte globulin. *Clin Lab Haematol* 2005;27(5):331–3.
- [28] Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, et al., Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica* 2007;92(12):1687–90.
- [29] Ajlouni K, Doeblin TD. The syndrome of hepatitis and aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1974;27(2):345–55.
- [30] Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wrench MR. Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1975;54(2):139–64.
- [31] Muta T, Tanaka Y, Takeshita E, et al. Recurrence of hepatitis-associated aplastic anemia after a 10-year interval. *Intern Med* 2008;47(19):1733–7.
- [32] Al Nahdi N, Wiesinger H, Sutherland H, et al. Recurrent idiopathic acute hepatitis-associated aplastic anemia/pancytopenia fourteen years after initial episode. *Ann Hepatol* 2010;9(4):468–70.